

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

N°

777

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre-Armand CHAON

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 30 juillet 1927, à Neuveville-devant-Lepanges (Vosges)

Présentée et soutenue publiquement le 7 juillet 1959

**LE PSEUDO-HERMAPHRODISME FEMININ
SANS HYPERPLASIE CORTICO-SURRENALE
CONSIDERATIONS ETIOLOGIQUES**

Président : M. TURPIN, Professeur

PARIS — 1959

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1959

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Pierre-Armand CHAON

Interne des Hôpitaux de Paris

Né le 30 juillet 1927, à Neuveville-devant-Lepanges (Vosges)

Présentée et soutenue publiquement le 7 juillet 1959

**LE PSEUDO-HERMAPHRODISME FEMININ
SANS HYPERPLASIE CORTICO-SURRENALE
CONSIDERATIONS ETIOLOGIQUES**

Président : M. TURPIN, Professeur

PARIS — 1959



PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ALAJOUANINE (T.), AUBIN (A.), BÉNARD (H.), BINET (L.), BULLIARD (H.), CATHALA (J.), CHABROL (E.), CHAILLEY-BERT (P.), DEBRÉ (R.), FEY (B.), GALLIARD (H.), GAUDART D'ALLAINES (F. DE), GENNES (L. DE), HALPHEN (E.), HAZARD (R.), HEUYER (G.), LAROCHE (G.), LAVIER (G.), LELONG (M.), LÉVY-SOLAL (E.), LIAN (C.), MARCHAL (G.), MATHIEU (P.), MONOD (R.), MOREAU (R.), MOULONGUET (P.), PASTEUR VALLÉRY-RADOT, PETIT-DUTAILLIS (D.), PIÉDELIEVRE (R.), QUÉNU (J.), RENARD (G.), RICHEL (C.), SENÈQUE (J.), STROHL (A.), TANON (L.), VERNE (J.).

DOYEN : GEORGES BROUET

1^{er} ASSESSEUR : DANIEL BARGETON — 2^e ASSESSEUR : JEAN GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.		MM.
Anatomie	DELMAS (A.)	Microbiologie (Bactériol. et virologie)	FASQUELLE (R.)
Anatomie et cytologie path.	DELARUE (J.)	Parasitologie	BRUMPT (L.-C.)
Anesthésiologie	BAUMANN (J.)	Pathologie chirurgicale . .	LAURENCE (G.)
Bactériologie et virologie .	TOURNIER (P.)		KUSS (R.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)		VERNE (J.-M.)
	POLONOVSKI (J.)	Pathologie exotique	N...
Biologie appl. à l'Education physique et aux Sports . .	MALMEJAC (J.)	Pathol. expér. et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Biologie médicale	FAIVERT (R.)	Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
Biophysique médicale . . .	BUGNARD (L.)		BRICAIRE (H.)
	DOGNO (A.)		PÉQUIGNOT (H.)
	DJOURNO (A.)	Pathologie respiratoire . .	TURIAF (J.)
Cancérologie méd. et soc.	DENOIX (P.)	Pathol. et thérap. générales	N...
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)	Pharmacologie	CHEYMOL (J.)
Embryologie	TUCHMANN (H.)		LEVY (Mlle J.)
Génétique fondamentale . .	LEJEUNE (J.)	Physiologie	BARGETON (D.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)		PARROT (J.)
Histologie	GIROUD (A.)	Physiol. et pathol. obstét.	LEPAGE (F.)
Hygiène et méd. préven. . .	BOYER (J.)	Radiologie médicale	DESGREZ (H.)
Médecine du Travail	DESOLLE (H.)	Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	CAUCHOIX (J.)
Médecine légale	DEROBERT (L.)	Thérapeutique	CONTE (M.)
		Thérapeutique appliquée . .	LAMOTTE (M.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)	Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Anatomie pathologique ..	NEZELOFF (Ch.)		RICHET (G.)
Bactériologie	BARBIER (P.)	Physiologie	DEJOURS (P.)
Biochimie médicale	DESGREZ (P.)		SCHERRER (J.)
	DREYFUS (J.-Cl.)	Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)		GOUGEROT (L.)
Histologie	COUJARD (R.)		ROUCAÏROL (J.-Cl.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)	Radiologie médicale	TUBIANA (M.)
			FISCHGOLD (H.)



2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) PROFESSEURS TITULAIRES :

	MM.
<i>Cliniques :</i>	
— carcinologique chirurg.	
(Necker)	REDON (H.)
— cardiol. (Broussais) . .	SOULIÉ (P.)
— cardiol. (Boucicaut) . .	LENÈGRE (J.)
— chirurgicales : <i>Beaujon</i> :	LORTAT-JACOB (J.-L.) -
<i>Beaujon</i> : N... - <i>Cochin</i> :	LEGER (L.) - <i>Hôtel-</i>
<i>Dieu</i> : PATEL (J.) - <i>Saint-Antoine</i> :	GOSSET (J.) -
<i>Salpêtrière</i> : SICARD (A.) - <i>Tenon</i> :	OLIVIER (Cl.)
— chirurg. orthopéd. et	
traumatol. (Cochin) . .	MERLE D'AUBIGNÉ (R.)
— chirurg. orthopéd. et	
traumatol. (Foch) . . .	PADOVANI (P.)
— chirur. infant. et orthop.	
(Enfants-Malades) . . .	FÈVRE (M.)
— chirurgie cardio-vascul.	
(Broussais)	DUBOST (Ch.)
— chirurg. pleuro-pulmon.	
(Laënnec)	MATHEY (J.)
— dermatol. (Saint-Louis)	DUPERRAT (F.)
— endocrinologique (Pitié)	DECOURT (J.)
— Génét. médic. (Enfants-	
Malades)	LAMY (M.)
— gynécologique (Broca)	HUGUIER (J.)
— maladies cutanées et	
syphilit. (Saint-Louis) .	DEGOS (R.)
— maladies des enfants	
(Enfants-Malades) . . .	TURPIN (R.)
— maladies infectieuses	
(Claude-Bernard) . . .	MOLLARET (P.)
— maladies mentales et de	
l'encéphale (Ste-Anne)	DELAY (J.)
— malad. metab. (Necker)	HAMBURGER (J.)
— maladies du sang	
(Broussais)	BERNARD (J.)
— maladies du système	
nerveux (Salpêtrière) .	CASTAIGNE (P.)
— médicales : <i>Bicêtre</i> :	DEPARIS (M.) - <i>Broussais</i> :
MILLIEZ (P.) - <i>Cochin</i> :	BROUET (G.) - <i>Hôtel-</i>
<i>Dieu</i> : BARIÉTY (M.) - <i>Lariboisière</i> :	SÈZE (S. de)
<i>Pitié</i> : DREYFUS (G.) - <i>Saint-Antoine</i> :	KOURILSKY (R.) - <i>Saint-Antoine</i> :
BOUDIN (G.)	
— d'hydrologie et de cli-	
matologie (Bichat) . . .	DEBRAY (Ch.)
— médecine infantile et	
pédiatrie sociale (En-	
fants-Malades)	MARIE (J.)

b) PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses . .	BASTIN (R.)
Médecine : AZERAD (E.) ;	BOUR (H.) ; GROSSIORD
(A.) ; LAMBLING (A.) ;	LAUNAY (Cl.) ; PAYET (M.) ;
PERRAULT (M.) ; SIGUIER	(F.) ; WORMS (R.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)

	MM.
<i>Cliniques :</i>	
— médicale propédeutique	
(Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
— médico-sociale du dia-	
bète sucré et des mala-	
die de la nutrition	
(Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
— neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
— neurolog. (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
— obstétricales : <i>Baudelocque</i> :	LACOMME (M.) -
<i>Saint-Antoine</i> :	MERGER (R.)
— obstétricale et gynécol.	
(Port-Royal)	VARANGOT (J.)
— ophtalmol. (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— ophtalmolog. (Cochin)	BREGEAT (P.)
— oto-rhino-laryngologique	
(Lariboisière)	AUBRY (M.)
— pédiatrie	MOZZICONACCI (P.)
— pédiatrie et de puéricul.	
(Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
— pneumo-phthisiologie	
(Laënnec)	BERNARD (E.)
— neuro-psychiatrie infan-	
tile (Salpêtrière) . . .	MICHAUX (L.)
— rhumatologie médicale	
et sociale (Cochin) . .	COSTE (F.)
— stomato. (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
— thérapeutique chirurg.	
(Vaugirard)	ROUX (M.)
— thérapeutique médicale	
(Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
— toxicologique	GAULTIER (M.)
— traumat. et orthopédique	
(R.-Poincaré)	JUDET (R.)
— urologique (Cochin) . .	ABOULKER (P.)
— urologique (Necker) . .	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la	
1 ^{re} enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale	
(A. Chantin)	DOMART (A.)
— (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— (Pitié)	RAMBERT (P.)
— (Rothschild)	WOLFFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chi-	
rurgicales (Broussais) .	POILLEUX (F.)

Neurologie	LHERMITTE (F.)
Neuro-psychiatrie . . .	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie . .	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie	CABROL (Ch.)	Hématologie	BILSKI-PASQUIER (G.)
Anatomie pathologique	GOUYGOU (Ch.)	Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)	Physique médicale	COURSAGET (J.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)		GREMY (F.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.)	Physiologie	GIRARD (Fr.)
	GONNARD (P.)	Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)	Thérapeutique	CHASSAGNE (P.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie : M. HAUDUROY (P.), *pr. s. ch.* | *Pathologie chirurgicale* : RUDLER (J.), *pr. s. ch.*

IV. — PROFESSEUR ASSOCIÉ

Statistique médicale et épidémiologique SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté : M. LENA (J.).	Conservateurs : Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.).
Conseillers administratifs : Mlle CHAINTREUIL (G.), M. FAYE (R.).	
Conservateur en Chef de la Bibliothèque, Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine : M. le Docteur HAHN (A.).	Bibliothécaires : Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Docteur SCHILLER (J.).

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FAMILLE.

A MES AMIS.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41550417_0052

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. T U R P I N

Professeur d'Hygiène et Clinique de la Première

Enfance,

Médecin des Hôpitaux.

Officier de la Légion d'Honneur.

Qui a inspiré ce travail et en a

guidé la réalisation.

En témoignage de notre reconnaissance

et de notre respectueux dévouement.

A NOTRE MAITRE

LE PROFESSEUR M. L E L O N G

Professeur de la Chaire de Clinique de Puériculture,

Médecin des Hôpitaux,

Officier de la Légion d'Honneur.

Pour la bienveillance avec laquelle
il nous a accueilli dans son équipe
de Saint Vincent de Paul, où le séjour
fut pour nous si précieux.

En témoignage de gratitude et de
respectueux attachement.

AU DOCTEUR P. C A N L O R B E

Médecin-Assistant des Hôpitaux

Pour son aide amicale.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX :

EXTERNAT :

Monsieur le Professeur M O N D O R

Monsieur le Professeur Agrégé L E G E R

Monsieur le Docteur J.M. G U I L L A U M E (In Memoriam)

Monsieur le Docteur M. M O R I N

Monsieur le Professeur Agrégé B. D U P E R R A T

Monsieur le Professeur M. D E R O T

Monsieur le Professeur J. D E C O U R T

EXTERNAT EN PREMIER :

Monsieur le Docteur A. L A F I T T E

Monsieur le Professeur Agrégé J.B. B O U V I E R

Monsieur le Docteur J. V I A L A T T E

INTERNAT :

Monsieur le Professeur Agrégé H. B R O C A R D

Monsieur le Docteur R.A. M A R Q U E Z Y

Monsieur le Professeur J. D E C O U R T

Monsieur le Professeur R. T U R P I N

Monsieur le Professeur M. L E L O N G

Monsieur le Docteur M. M O R I N

A CEUX QUI NOUS ONT FAIT BENEFICIER DE LEUR ENSEIGNEMENT :

Monsieur le Professeur Agrégé P. C H A S S A G N E

Monsieur le Docteur D. A L A G I L L E

Monsieur le Docteur Ch. B A C H

Monsieur le Docteur I. C A N L O R B E

Monsieur le Docteur C. C H O F F E L

Monsieur le Docteur J. C R U V E I L L I E R

Madame le Docteur M. D E M A S S I E U X

Monsieur le Docteur R. G O R I N

Monsieur le Docteur J. G R A V E L E A U

Monsieur le Docteur L. H A R T M A N N

Monsieur le Docteur J.L. L A F O N

Monsieur le Docteur J. L A F O U R C A D E

Monsieur le Docteur J.P. M I C H A R D

Monsieur le Docteur P. S A T J E

Pour être rares, ces cas - nous en avons relevé 60 dans la littérature, plus un cas rapporté ici, étudié par le Docteur CANLORBE, dans le Service de notre Maître le Professeur LELONG - n'en sont pas moins intéressants. Comme tous les états intersexués, ils posent des problèmes diagnostiques, thérapeutiques; ils soulèvent à la naissance, au moment du choix du sexe pour l'état-civil, des difficultés que le médecin doit résoudre avec exactitude, rapidité, de façon à ne pas risquer de créer une situation que l'avenir révélerait catastrophique.

Le centre d'intérêt de ce problème est pourtant d'ordre étiologique. Jusqu'à ces dernières années, en dehors de cas privilégiés exceptionnels, la cause de la masculinisation de ces filles, par ailleurs normales, restait entièrement hypothétique. Depuis 1953, les observations se sont multipliées dans lesquelles il a pu être établi que la mère au cours de la grossesse avait fait l'objet d'un traitement par des substances à activité androgénique. Ces cas semblent reproduire chez l'humain les résultats des travaux expérimentaux des physiologistes.

Cette intervention des androgènes n'explique cependant pas tout : de nombreux points restent dans l'ombre; de plus, elle est loin de rendre compte de tous les cas. Pourtant, ces faits ne sauraient être perdus de vue par le médecin, appelé à prescrire une hormonothérapie androgénique ou progestative à une femme enceinte.

GENERALITES

[illegible]

I. LA NOTION DE SEXE

Le sexe d'un individu résulte de l'addition de plusieurs facteurs :

- sexe chromosomique, ou génétique, déterminé par la qualité du spermatozoïde (dans l'espèce humaine) X ou Y fécondant.

D'emblée est désignée l'orientation sexuelle de l'individu. Cet équipement chromosomique se retrouve dans chacune de ses cellules.

- sexe gonadique, marqué par la différenciation en testicule ou en ovaire de l'ébauche de la glande génitale initialement identique dans les deux sexes.

- Morphologie des organes génitaux externes, modelés à partir d'ébauches ambivalentes, qui constitue en pratique le critère pour l'assignation du sexe dans l'état-civil.

- Morphologie des organes génitaux internes, résultant de l'évolution de systèmes mâle et femelle, que possède tout embryon, l'un d'eux développant, cependant que l'autre disparaît.

- sexe hormonal : la nature des sécrétions endocrines intervient, non seulement dans la morphogénèse des organes génitaux externes, mais encore à la puberté pour réaliser le sexe somatique.

- Le sexe d'élevage, dont MONEY et collaborateurs ont montré l'importance; le comportement et l'orientation sexuels d'un individu dépendant bien plus de la manière dont il a été élevé, coiffé et habillé, que de sa morphologie et de son état endocrinien.

- sexe psychique, que l'on apprécie non seulement d'après l'orientation de la libido, mais aussi par le comportement, le maintien, le genre de préoccupations de l'individu.

- Chez le sujet normal, tous ces facteurs sont concordants, la structure est harmonieuse.

- Anormalement, peuvent apparaître des discordances :

. entre le sexe chromosomique et le sexe gonadique : dans ce groupe, se situent certaines dysgénésies gonadiques et l'hermaphrodisme vrai ;

. entre le sexe gonadique, chromosomique d'une part, et l'aspect des organes génitaux externes d'une autre : c'est dans ce cadre que se situe le pseudo-hermaphrodisme féminin.

II. DEFINITION

Le Pseudo-hermaphrodisme féminin désigne donc une anomalie frappant des filles, limitée à une masculinisation plus ou moins complète des organes génitaux externes et des dérivés de la partie inférieure du sinus uro-génital.

Ces sujets ont donc :

- un sexe génétique féminin,
- des ovaires normaux et féconds,
- des organes génitaux internes féminins normaux,
- mais des organes génitaux externes ambigus.
- L'état endocrinien est normalement féminin.
- Le sexe psychique, à moins d'erreurs d'élevage, est

féminin.

L'anomalie doit être reconnue très tôt dans la vie (WILKINS), de façon à élever ces filles comme des filles normales. La chirurgie plastique en temps opportun leur permettra de mener l'existence d'une femme normale et d'avoir des enfants (COTTE). Une erreur dans l'assignation du sexe, au contraire, entraînera une suite d'erreurs dans l'élevage, l'orientation sociale, avec des conséquences désastreuses, notamment, et ce n'est pas là une conséquence mineure, sur le plan psychologique.

III. FREQUENCE

Parmi les états d'ambiguïté sexuelle, le Pseudo-Hermaphrodisme Féminin (P.H.F.) se signale à vrai dire par sa rareté.

MONEY (cité par WILKINS, 99), dans une revue de la littérature de 1895 à 1950, rassemble :

- 122 cas d'hyperplasie congénitale des surrénales,
- 39 cas d'hermaphrodisme vrai,
- 129 cas de pseudo-hermaphrodisme masculin,
- 8 cas seulement de P.H.F.

Au John Hopkins Hospital (ibid), en 20 ans, de 1936 à 1956, on a observé :

- 60 cas d'hyperplasie surrénale congénitale,
- 1 cas d'hermaphrodisme vrai,
- 22 cas de Pseudo-Hermaphrodisme masculin,
- 6 cas de P.H.F.

JONES et SCOTT (58) colligent :

- 58 cas d'hermaphrodisme vrai,
- 21 cas de P.H.F.

WILKINS et collaborateurs (100), de 1950 à 1958, observent :

- 17 cas de P.H.F.
- 70 cas d'hyperplasie surrénale congénitale,
- 41 cas de pseudo-hermaphrodisme masculin,
- 2 cas d'hermaphrodisme vrai.

Nous avons trouvé dans la littérature 60 cas de P.H.F.

et en rapportons un cas nouveau.

Il est à remarquer que, sur ces 61 cas, 55 furent rapportés depuis 1953, contre 6 seulement de 1912 à cette date. Nous verrons en étudiant l'étiologie, que cette augmentation de fréquence n'est pas due seulement à un intérêt croissant des médecins à cet égard, mais qu'elle doit correspondre à une augmentation de fréquence réelle, à laquelle l'intervention médicale n'est probablement pas étrangère.

-:-:-:-

Cette enfant a été déclarée comme fille à la naissance; mais à l'âge d'un mois, des anomalies des organes génitaux externes furent remarquées par les parents qui amènent le bébé dans le Service lorsqu'il a 16 mois.

Le fait dominant est constitué par la morphologie anormale des organes génitaux : le clitoris est hypertrophié, long de 10 mm, saillant à la commissure antérieure des grandes lèvres qui l'entourent complètement. Sa consistance est molle. A l'extrémité, un prépuce recouvre la face antérieure d'un petit gland dont le sommet présente une fossette borgne simulant un méat urétral. En fait, il n'existe pas d'urètre pénien; l'enfant urine par :

- un orifice unique situé en arrière de la racine du clitoris. Il s'agit d'une fente allongée sagittalement, de 2 cm de long, qui ne permet pas de voir d'orifice vaginal. En arrière, elle est limitée par une commissure en croissant formée par :

- la coalescence des 2/3 postérieurs des grandes lèvres, qui sont pigmentées et plissées irrégulièrement. La palpation attentive de leur contenu ne laisse percevoir aucune masse, non plus que dans les aines ou les canaux inguinaux.

- l'orifice anal est normal.

A ces malformations des organes génitaux externes, se limitent les anomalies morphologiques.

Cette petite fille mesure 74 cm, pèse 8,175 kgs, chiffres un peu faibles, mais situés à l'intérieur de la zone de croissance que l'on considère comme normale (Rapport : Taille/taille moyenne pour l'âge : - 4 %, Rapport Poids/poids pour la taille : - 7 %).

La morphologie est harmonieuse, le morphogramme normal pour l'âge. Dans le détail, aucune malformation n'est rencontrée, notamment au niveau du cou et des membres; il n'existe aucune pilosité anormale, aucun développement mammaire.

Le développement osseux (évalué par la méthode du cadran de JEANNERET, confirmé par l'étude du squelette complète) ne montre aucune avance osseuse; l'enfant se situe même dans la zone de croissance "normale lente". Aucune anomalie squelettique n'est visible.

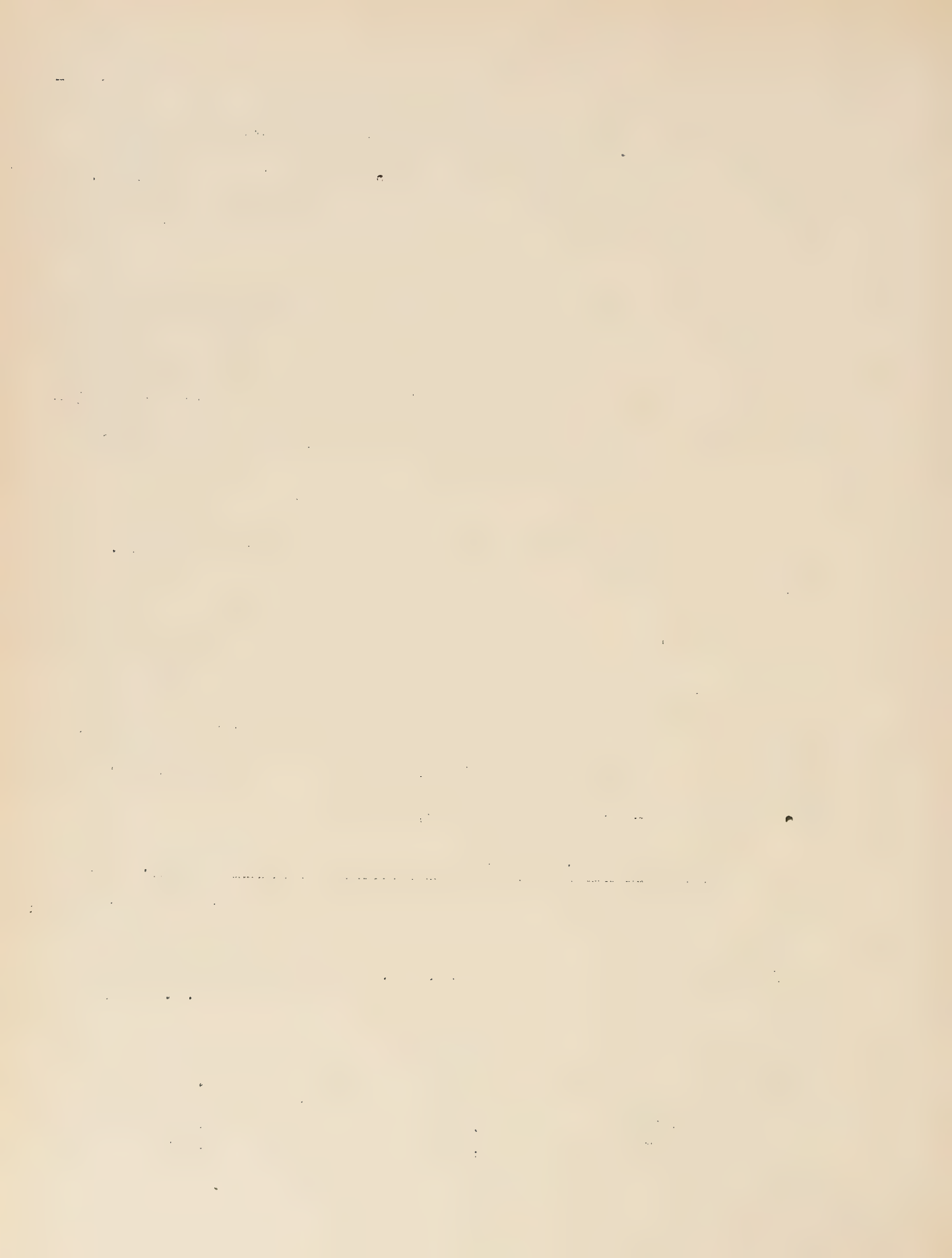
Le développement dentaire est normal.

L'examen somatique complet ne décèle aucune anomalie, le psychisme est indemne.

Il s'agit donc d'un enfant considéré comme fille et élevée comme telle, mais présentant une morphologie génitale externe sans signes cliniques de dysfonctionnement endocrinien actuel, qui pose le problème d'un pseudo-hermaphrodisme, masculin ou féminin, ou d'un hypospadias pénoscrotal chez un cryptorchide.

L'étude de l'excrétion des stéroïdes surrénaliens, réalisée dans le Laboratoire du Professeur JAYLE, donne les chiffres suivants :

Résultats par 24 h.	Avant A.C.T.H.		Après 40 U d'ACTH retard I.M. (8 à 32 h)
Volume urinaire	260 ml		250 ml
Créatinine	0,11 g		0,11 g
Prégnandiol		Absence	
17 cétostéroïdes	0,26 mg		0,80 mg
11 OH corticoïdes	1,1 mg		6,6 mg



soit une élimination de base normale pour l'âge et une réponse normale à la stimulation par la corticotrophine, ce qui permet d'éliminer l'hyperplasie cortico-surrénalienne.

Le sexe chromatinien est féminin (frottis buccal étudié par le Docteur LE TAN VINH), ce qui élimine un pseudo-hermaphrodisme masculin.

L'exploration endoscopique, réalisée par le Docteur CENDRON, a permis de constater :

Dès l'introduction de l'urétroscope de Mac CARTHY, on recueille quelques centimètres cubes d'urines (l'examen cyto-bactériologique en sera normal).

Mais plus loin, l'instrument se trouve dans la cavité vaginale, car on aperçoit très nettement dans le fond de cette cavité une image ovalaire présentant en son centre une zone linéaire horizontale qui doit correspondre au col utérin.

L'orifice urétral est découvert assez loin sur la paroi vaginale antérieure. On pénètre dans la vessie qui est normale. Les deux orifices urétéraux sont en place.

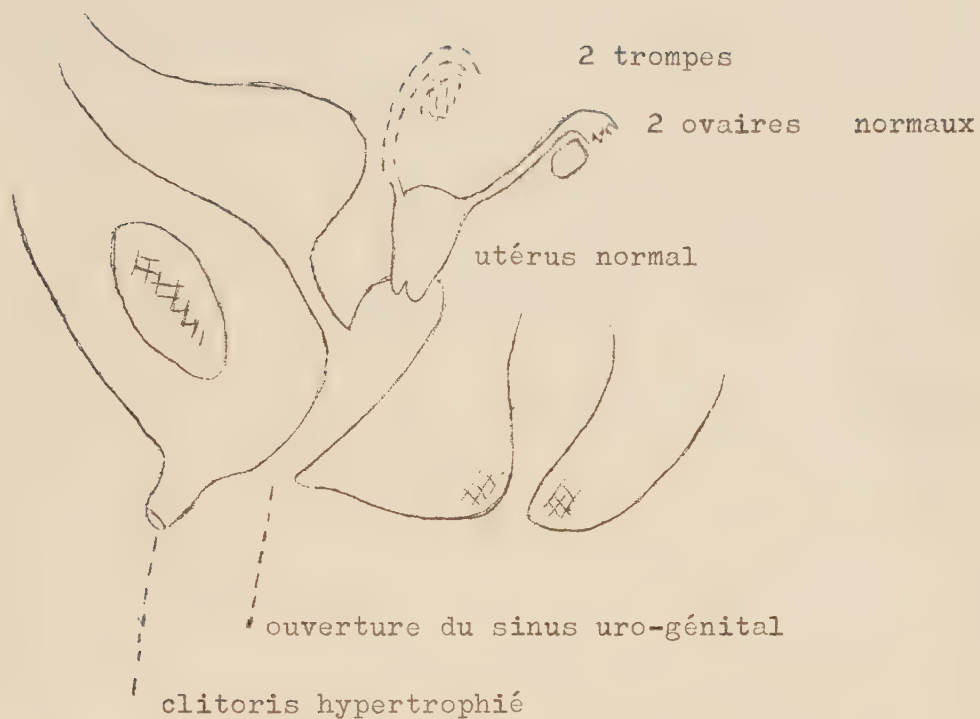
Il existe donc un sinus uro-génital.

La laparotomie exploratrice pour vérification des organes génitaux internes a montré :

- deux gonades d'aspect jaunâtre, de consistance ferme et de surface régulière ressemblant à des ovaires, qui sont biopsiées.

- A chacune d'elles, est annexée une trompe avec son pavillon.





SCHEMA DE LA DISPOSITION DES ORGANES GENITAUX DANS

L'OBSERVATION RAPPORTEE

- Sur la ligne médiane, un très petit utérus (de la taille de la pulpe du petit doigt) et de consistance très ferme.

L'examen histologique des fragments de gonades (Docteur LE TAN VINH) a montré qu'il s'agissait d'ovaires normaux d'enfant de cet âge.

Il s'agit donc bien d'un cas de P.H.F. avec hypertrophie du clitoris, sinus uro-génital persistant, organes génitaux internes et ovaires normaux.

(L'enfant fera l'objet ultérieurement d'une intervention plastique).

Une particularité a été retrouvée dans le cas présent : à la fin du premier mois de la grossesse, celle-ci étant ignorée, la mère a reçu six injections intra-musculaires (une tous les deux jours) de Testostérone, à la fin du 4ème mois : 3 injections d'Anhydroxy-progestérone, pour une menace d'avortement.

Le rôle de ces injections d'hormones androgènes et progestatives durant la grossesse ne doit pas être sous-estimé.

°
° °

L'ETUDE MORPHOLOGIQUE DES CAS DE P.H.F.

montre toujours, par définition, une

- masculinisation des organes génitaux externes

L'hypertrophie clitoridienne est constante, mais plus ou moins importante, en général inférieure à ce qu'il est habituel de rencontrer au cours de l'hyperplasie surrénale congénitale (WILKINS; GROSS et MEEKER). Des données numériques ne sont pas toujours fournies,

mais dans les cas où le sujet a été considéré comme un garçon, la verge est décrite comme petite.

Habituellement, les corps caverneux sont palpables, terminés par un petit gland souvent bien individualisé. L'absence de corps spongieux est de règle, GROSS signale un caractère différentiel qui permettrait de distinguer ce clitoris péniforme d'un vrai pénis : l'existence, à sa face inférieure, au lieu d'un frein médian, de deux petits plis symétriques descendant se raccorder aux petites lèvres; mais SCOTT mentionne cette possibilité dans l'hypospadias périnéal, qui d'ailleurs, embryologiquement, est très voisin; de plus, le fait est inconstant, un seul frein existe dans nombre d'observations. Ailleurs, l'hypertrophie semble surtout due à un prépuce exubérant.

Tous les degrés d'hypertrophie se voient, du plus modéré (10 mm) jusqu'au cas de CHANIS, dont le sujet âgé de 18 ans menait depuis l'âge de 16 ans une activité génitale masculine complète.

Un urètre peut parcourir ce clitoris péniforme : le fait est noté 3 fois dans ce groupe de 42 cas; il est donc l'exception. Il est à noter que ce ne sont pas forcément les clitoris les plus développés qui ont subi une masculinisation aussi complète.

Au fur et à mesure que le sujet grandit, l'hypertrophie clitoridienne reste ce qu'elle était à la naissance; l'organe se développe parallèlement à la croissance somatique, mais l'hypertrophie ne s'accroît pas.

Les coalescences des grandes lèvres est également variable.

- Parfois, elle est complète (3 cas), réalisant un pseudo-scrotum, coexistant alors avec un urètre pénien. Il est à noter à ce propos que la direction des plis, longitudinale ou transversale, parfois donnée comme signe différentiel entre scrotum et grandes lèvres hypertrophiées, semble variable, si l'on en juge sur les photographies publiées.

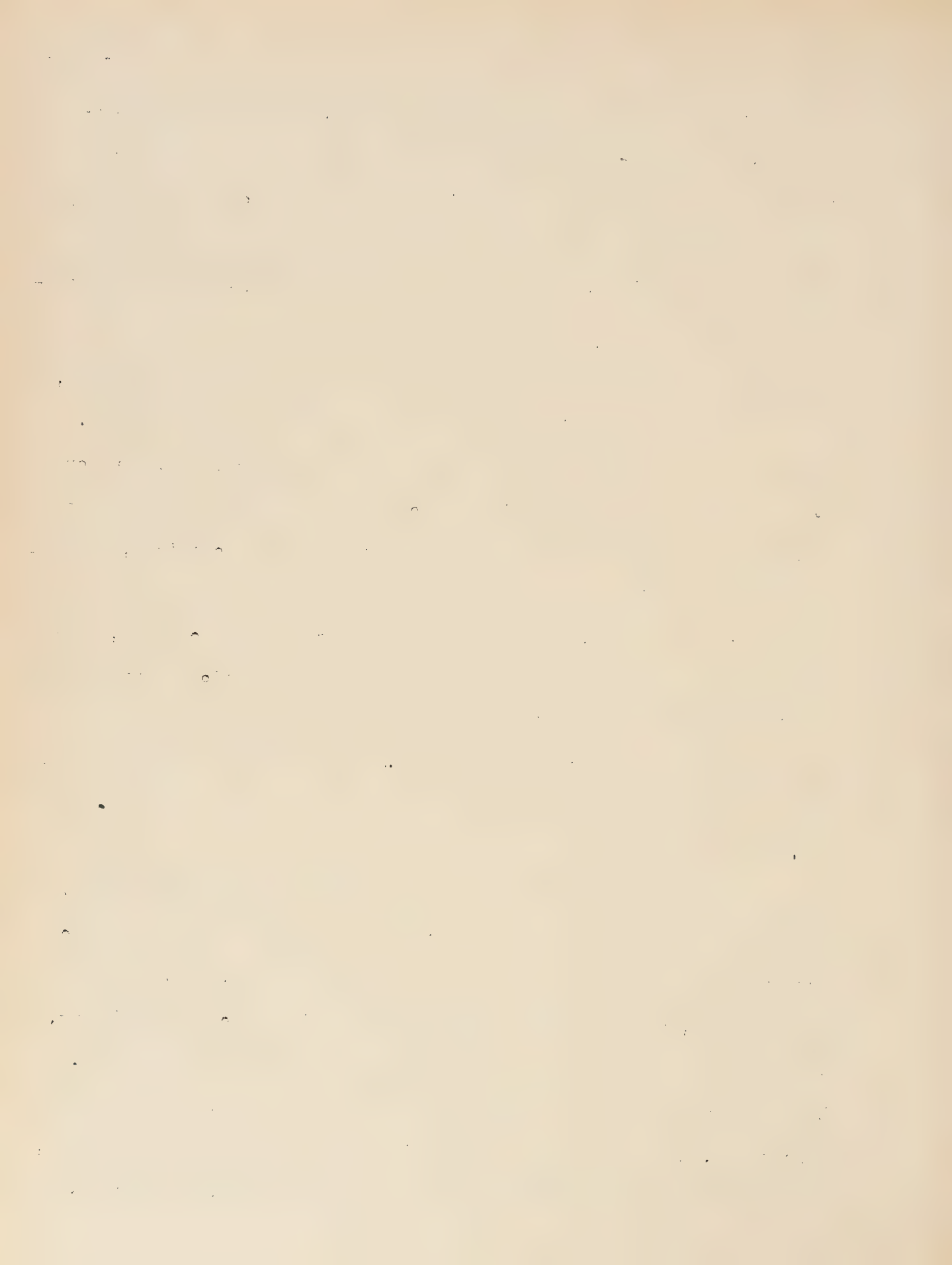
- Ailleurs, les grandes lèvres ne sont nullement fusionnées, le vestibule vulvaire s'ouvre normalement : c'était le cas 10 fois.

- Dans les autres cas; existe une fusion partielle, plus ou moins étendue : soit un repli falciforme concave en avant (la fusion progresse d'arrière en avant) laissant voir les deux orifices, urétral et vaginal (8 fois).

- Dans 21 cas, on observait une fusion plus importante, masquant les deux orifices normaux, reportant en avant l'ouverture unique du sinus uro-génital ainsi formé.

Surtout lorsqu'elles sont fusiennées, les grandes lèvres peuvent être hypertrophiées, réalisant même dans un cas un "well formed scrotum" (JONES).

Mais, hypertrophiées ou non, les grandes lèvres sont vides, ce qui a conduit dans huit cas à considérer l'enfant comme un garçon cryptorchide. L'erreur inverse pourrait être commise, car, dans une grande lèvre, on peut prendre pour un testicule un lobule graisseux, une hernie de l'ovaire, ou un kyste du canal de Nuck (BOISSONNAT). En fait, dans un seul cas (cas I de COTTE), il est fait mention de la perception, dans la grande lèvre droite, d'une petite masse arrondie, dont la nature n'est pas précisée dans le compte rendu opératoire.



Dans le cas de CHANIS, existaient deux volumineuses hernies inguinales qui ne descendaient pas dans les grandes lèvres.

Les petites lèvres sont très réduites, à peine ébauchées dans 3 cas, partiellement fusionnées, fait banal, dans 3 autres.

Le sinus uro-génital montre, lui aussi, des degrés variables de masculinisation :

- une fois (cas I de WILKINS, 100), la sonde n'a pu pénétrer dans le vagin.

- dans les autres cas, l'endoscopie ou la gynécographie permettent d'examiner :

 - l'urètre,

 - le vagin avec le col utérin,

 - les modalités de leur jonction.

- L'urètre est toujours unique. Dans les cas où existe un urètre pénien, il a la forme d'un urètre masculin. Dans les cas où existent deux orifices séparés, l'urètre est de type féminin normal.

Dans les autres cas, la réunion des deux canaux urètre et vagin forme un sinus uro-génital, et, selon le cas, le vagin semble venir s'ouvrir à angle plus ou moins aigu dans un urètre de type féminin abouché au périnée, ou au contraire, disposition évoquant l'hypospadias féminin, l'urètre vient s'aboucher plus ou moins haut sur la face antérieure du vagin.

Dans toutes ces observations, aucune incontinence vésicale n'est mentionnée (cela peut s'apprécier même chez le nouveau-né), ce qui laisse penser que, quelle que soit sa longueur apparente, l'urètre féminin possède, en amont du sinus uro-génital, une structure normale avec un sphincter bien développé.

- Signalons que, même dans les formes avec urètre pénien, il n'est pas signalé d'ébauche de glande prostatique.

- Dans tous les cas où une exploration endoscopique a pu être réalisée, un signe important est constitué par la constatation d'un col utérin. A défaut de sa vision directe, la présence d'un col utérin, et partant d'un utérus, se révèle à la gynécographie sous forme d'une image dégradée, plus ou moins arrondie, à la partie supérieure du vagin.

- En fait, si un bilan précis de l'état du sinus uro-génital est indispensable au chirurgien, pour évaluer les difficultés de l'intervention plastique, il suffit au clinicien de savoir qu'il existe un sinus uro-génital pour avoir la preuve de l'existence d'une structure ambisexuelle. Ceci n'étant qu'un argument de plus pour poursuivre les investigations, puisque semblable disposition se retrouve chez les autres intersexués et dans les cas de virilisation par hyperplasie cortico-surrénale congénitale.

LA DETERMINATION DU "SEXE GENETIQUE"

par examen de cellules d'origines diverses (biopsie cutanée, frottis buccal ou vaginal) selon la méthode de BARR, permet de mettre en évidence dans tous les cas une chromatine sexuelle de type féminin (qui, pour HSU et SOMMERAT, correspondrait aux chromosomes XX volumineux et groupés). Cet examen, facile dans sa technique, mais dont la lecture demande une grande minutie et un entraînement certain, fut réalisé 32 fois.

La présence d'un sexe chromatinien féminin est une condition indispensable, mais non suffisante, pour pouvoir, devant une fille

masculinisée, affirmer le P.H.F., car le fait est constant au cours de l'hyperplasie congénitale d'origine surrénale, fréquent dans l'hermaphrodisme vrai (15 sur 20 pour BARR, cité par WILKINS) et possible, quoique rare, au cours des dysgénésies gonadiques (2 sur 22, pour GRUMBACH, VAN WYCK et WILKINS). Ce procédé minutieux, mais non traumatisant, permet seulement d'exclure le pseudo-hermaphrodisme masculin.

La distinction avec l'HYPERPLASIE SURRENALE CONGENITALE

est plus facile encore :

- Cliniquement, par l'absence de signes d'hirsutisme, d'accélération de la croissance et de progression du développement masculin.

- et surtout, le taux normal d'excrétion des 17 cétostéroïdes, la réponse normale à l'A.C.T.H., l'absence d'élimination de prégnanetriol, ont une valeur d'exclusion formelle. Ces dosages ont été réalisés 32 fois et, dans quatre autres cas, les surrénales étaient normales macroscopiquement (3 fois) ou histologiquement (1 fois).

Au terme de ces examens, persistent encore des doutes quant à la nature exacte des gonades : hermaphrodisme vrai ou P.H.F. ? Ces deux affections ayant le même ordre de fréquence sensiblement.

Aussi, la LAPAROTOMIE EXPLORATRICE,

outre qu'elle permet de vérifier l'intégrité des organes génitaux internes, l'absence de malformations conjointes de la région, conduit au seul examen qui détermine la nature exacte des gonades : la biopsie gonadique. Mais celle-ci n'a de valeur que si elle est bilatérale (puisqu'il existe des hermaphrodites vrais du type "alterné")

et si elle intéresse non seulement le cortex, mais aussi les couches profondes de la gonade (ce qui permet d'éliminer un ovotestis). L'aspect extérieur ne renseigne que très insuffisamment et peut induire en erreur chez l'enfant et même chez l'adulte quant à la nature exacte de la glande (JONES).

Dans les cas rapportés, la laparotomie exploratrice fut réalisée 18 fois, la biopsie gonadique 12 fois.

LE RESTE DE L'EXAMEN SOMATIQUE montre des appareils urinaire et intestinaux normaux.

Au total, sur les 42 cas rapportés, 12 fois seulement l'exploration fut complète. Ailleurs, manquent la laparotomie exploratrice ou la biopsie gonadique ou la détermination du sexe génétique (même dans des cas étudiés depuis que la technique en est au point). 13 fois manquent ces deux derniers examens, mais comme deux patientes de COTTE ont eu des grossesses, ceci laisse 11 cas sur lesquels peuvent planer un doute avec l'hermaphrodisme vrai (aucun des 58 cas d'hermaphrodisme vrai colligés par JONES et SCOTT n'est dit avoir eu d'enfants; mais cet argument a peu de valeur, nous le reconnaissons).

Tel est le P.H.F. "pur", dont il est indispensable de porter précocement le diagnostic précis (puisque ces filles, grâce à des interventions plastiques, deviendront des femmes normales), étant donné que l'on sait les difficultés psychologiques considérables qu'entraîne un "changement de sexe" après l'âge de 18 mois ou 2 ans dans les cas où une erreur fut commise à la naissance (MONEY cité par WILKINS).

°
° °

2ème GROUPE : P.H.F. AVEC MALFORMATIONS COMPLEXES
=====

est bien différent, non seulement du point de vue anatomique mais aussi pronostique.

Aux anomalies génitales, s'associent en effet d'autres malformations de la région : des organes génitaux internes, de l'appareil urinaire, et même du segment intestinal terminal.

JONES (54) en cite 5 cas (2, 51, 77, plus un cas personnel non encore publié) et considère ce groupe comme très particulier : il est en effet très homogène, car tous les cas comportent :

- outre l'hypertrophie clitoridienne,
- un urètre pénien rudimentaire,
- une méga-vessie avec méga-vagin.

Tous cas à l'origine desquels on ne trouve aucune étiologie.

En fait, si la classification de JONES a le mérite de la clarté et de l'homogénéité, elle ne tient pas compte de la variabilité des autres malformations associées, ni des autres cas de P.H.F. complexes rapportés.

Nous rangerons dans ce chapitre 13 cas dont les observations sont rapportées en détail (5, 11, 75, 76, 88 en plus des cas cités par JONES), et nous ferons en outre état des données fournies par GROSS et MEEKER (39) à propos de 6 cas dont les observations sont analysées mais non détaillées.

- Organes génitaux externes

Ce groupe se signale déjà par une fréquence bien plus considé-

nable des urètres péniers que dans la variété "pure" : 10 fois sur 19. Dans tous les cas, sauf dans le cas 2 de REILLY, où le vagin était aveugle (88), et celui de CLARKE, soit 8 fois sur 10, il existait en outre une communication entre vessie et vagin (2 cas) ou entre l'urètre de type masculin et le vagin fistule par défaut de la paroi postérieure de l'urètre pour JONES, urètre féminin pour REILLY et pour CLARKE. Ce dernier auteur constata dans son cas l'existence d'un urètre féminin non canalisé à sa partie supérieure, mais entouré d'un sphincter bien développé. La communication vésico-vaginale peut être une source d'incontinence d'urines (cas d'ATKINSON).

Le périnée de tous ces sujets était masculinisé : constamment le tubercule génital était hypertrophié et démunie de corps spongieux comme le montrait la coupe (51). Les grandes lèvres étaient hypertrophiées 2 fois, réalisant un aspect de scrotum bifide (77) ou atrophiques une fois (76).

Parmi les 13 cas dont les observations sont détaillées, 11 fois existait un sinus uro-génital s'ouvrant au périnée par un orifice unique. Une fois, le vagin était aveugle (cas II de REILLY) et dans le cas de CLARKE, une ébauche d'urètre féminin, seulement, se jetait dans le vagin.

Le vagin existait dans tous les cas, s'ouvrant au périnée, (sauf dans le cas déjà cité).

5 fois, le vagin était distendu : par une collection purulente (cas de BOISSONNAT), dans les autres cas, semble-t-il, par de l'urine. Dans le cas I de HOWARD, le vagin d'une fillette de 4 ans

avait une contenance de 3 ou 400 centimètres cubes; dans le cas II il était très large, et long de 8 centimètres, obligeant à une résection plastique.

Le cas récent de GOLD (32) pourrait se rapprocher de ces cas : le cystogramme montrait une vessie et un vagin augmentés de volume, communiquant l'un avec l'autre, et l'urographie montrait l'existence d'une discrète dilatation des voies urinaires basses : en somme un tableau voisin des autres cas du deuxième groupe. Mais dans ce cas, la cause de la rétention chronique des urines avec dilatation semble être une malformation d'un type très particulier unique dans les observations citées :

On constata chez un nouveau-né d'aspect normal, en dehors d'une cryptorchidie bilatérale, l'existence d'une masse abdominale volumineuse. Après un essai infructueux de cathétérisme, une cystostomie fut réalisée à l'âge de 2 heures. Au cours de l'intervention, on découvrit une double cavité cystique que la biopsie de ses parois montra composée de deux éléments : une cavité antérieure vésicale, une cavité postérieure tapissée d'un épithélium "compatible avec un revêtement vaginal".

Au 4ème jour, au cours d'une cystographie, une membrane "distendue comme un ballon" se mit à saillir à l'orifice méatique, puis se rompit, laissant échapper l'urine par cet urètre pénien complet. L'enfant fut remis à sa famille.

26 jours plus tard, il fut ramené en raison d'une pyurie et l'enquête montra qu'il s'agissait d'un cas de P.H.F.

Dans ce cas, donc, à part la distension urinaire qui parais-

sait bien due à l'existence d'un diaphragme complet à la partie antérieure de l'urètre pénien, le tableau est identique aux autres cas de P.H.F. "pur"; la communication vésico-vaginale ne se faisait que par l'intermédiaire d'un sinus uro-génital dilaté par la rétention. Aussi classons-nous ce cas dans le premier groupe.

Deux fois, le vagin était biparti, la partie droite s'ouvrant, dans le cas de ATKINSON, à l'orifice anal.

Les organes génitaux internes, dans ce groupe, sont aussi très souvent malformés.

L'utérus, sur les 19 cas, n'est normal que 9 fois :

- . 2 fois, seul le col a été vu; il apparaissait normal, mais on n'est pas renseigné sur l'état du corps utérin (88 : cas III; 51 : cas II).
- . 3 fois, l'utérus était bicorné (88 : cas II; 39 : 2 cas).
- . 2 fois, l'utérus était double, avec 2 cols, coïncidant avec un vagin biparti (2 et 51 : cas I).
- . 1 fois, il manquait (39).
- . et dans le cas de BOISSONNAT, existait un canal utéro-vaginal sans col individualisé, au sommet duquel s'abouchait la trompe droite.

Les trompes peuvent être en défaut :

- . 2 fois, manquait la trompe droite (39).
- . 1 fois, existait à gauche une trompe uniquement dans son segment juxta-ovarien, prolongée en dedans par un tractus fibreux, la trompe droite étant le siège d'un pyosalpinx qui se rompit (5).

Les ovaires n'ont pas été explorés 4 fois.

3 fois manquait l'ovaire droit (2, 39).

Dans les autres cas, les ovaires étaient présents, mais n'ont été biopsiés que 5 fois.

A ces anomalies génitales, s'associent, et ce n'est pas là le point le moins intéressant, ni le plus clair au point de vue étiologique, des anomalies d'organes voisins.

Anomalies urinaires

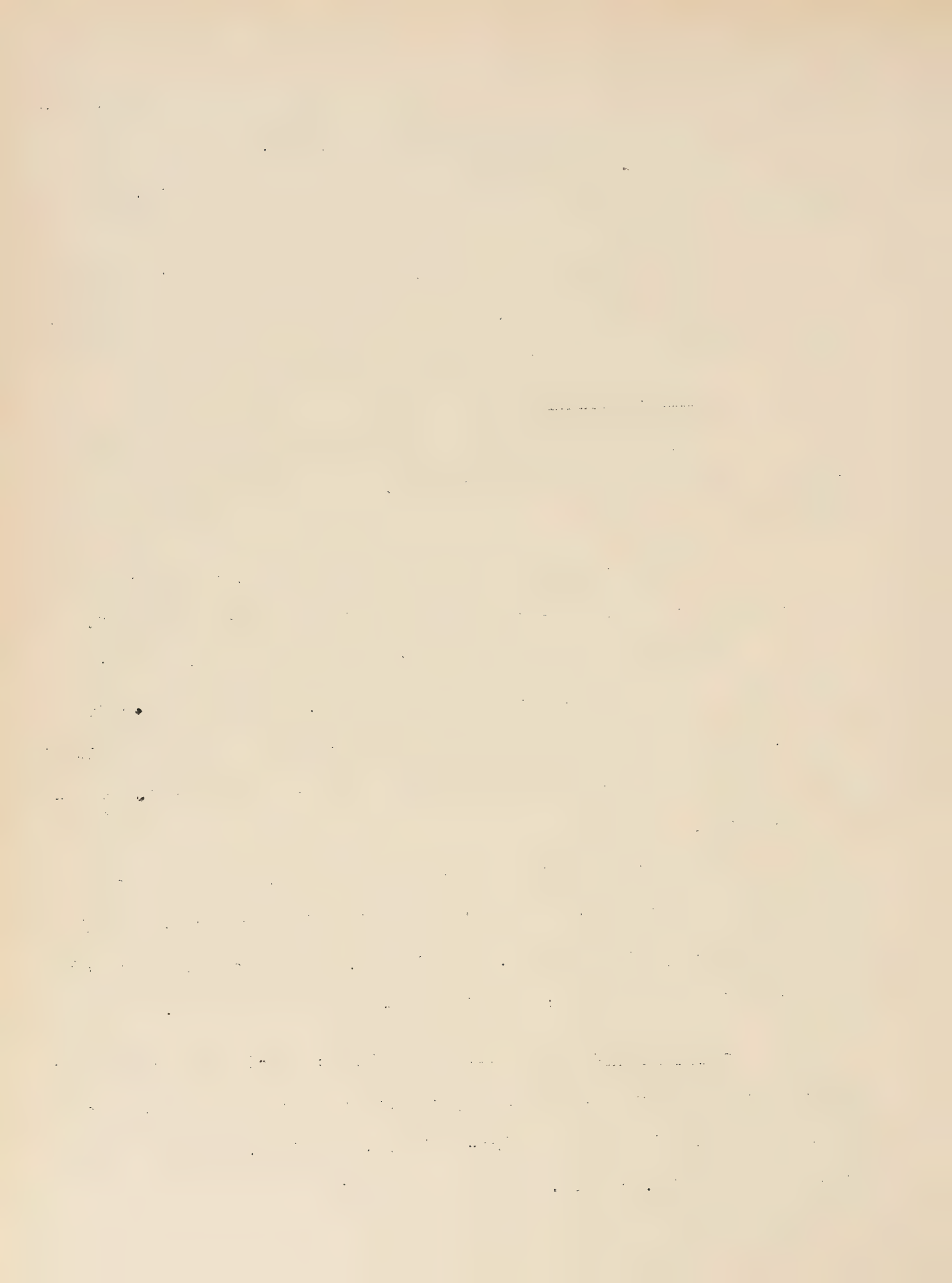
- La vessie est dilatée 4 fois, dont une sans dilatation vaginale concomitante (cas I de REILLY). Quelle est la cause de cette distension ?

Obstacle cervical dans le cas I de REILLY, où une résection endoscopique fut nécessaire pour lever une "obstruction vésicale".

Dilatation par obstacle à l'écoulement de l'urine, qui stagne dans un sinus uro-génital se vidant mal, à travers un orifice étroit, encombré de plus par les sécrétions vaginales ? Ceci paraîtrait plus probable et rendrait compte en même temps de la dilatation vaginale associée.

La vessie du sujet examiné par CLARKE présentait en outre deux volumineux diverticules où s'implantaient les uretères. Ce sujet avait un urètre pénien complet, mais dilaté, sauf à son extrémité où le méat était très étroit : c'était peut-être là l'obstacle.

- Les uretères sont dilatés 4 fois ; 2 fois sans dilatation vésicale correspondante. PAPADATOS, qui rapporte ces deux cas, invoque un obstacle à la jonction urétéro-vésicale. Une fois, un uretère est fibreux (PAPADATOS, cas I).



- Les reins peuvent :

- . être normaux (2, 11, 51).
- . ou hydronéphrotiques (75).
- . le rein droit manquait chez un malade de GROSS.
- . Dans le cas III de REILLY, le rein droit était bas situé, avec double bassinnet et malrotation.
- . Des anomalies du parenchyme sont signalées :
 - reins hypoplastiques, fusionnés et médians, (REILLY, cas II).
 - PAPADATOS (cas I) trouve un rein droit dont le cortex et la médullaire sont mal séparés (ce rein apparaissait normal à l'urographie) et un rein gauche hypoplasique.
 - HOWARD (cas II) trouve un rein gauche atrophique et un rein droit hypoplasique.

Ces malformations de l'appareil urinaire entraînent un retentissement fonctionnel : la pyurie est fréquemment notée, et les deux malades de PAPADATOS sont morts dans un tableau de déshydratation évoquant cliniquement et biologiquement l'insuffisance surrénale aiguë. Ce diagnostic a pu être éliminé du fait d'une élimination normale des stéroïdes, et la cause rapportée à une néphrite avec perte de sel due à l'infection ascendante.

- D'autres malformations sont encore citées :

- . l'imperforation anale a été rencontrée 4 fois (39, 88).

Dans le cas II de REILLY, existait une fistule sigmoïdovésicale, et, dans le cas III, une fistule recto-vaginale ("cloaca like").

Les autres anomalies sont le fait de cas isolés.

Le cas II de REILLY associait à ses anomalies périnéales, urinaires, anales, un pterygium colli, un raccourcissement du membre inférieur gauche avec pied bot et atrophie musculaire, une grande hernie ombilicale avec diastasis des droits, et une communication interauriculaire.

Son malade numéro III présentait, outre ses anomalies génitales, rénales et anales, une cardiopathie congénitale non déterminée et une hernie ombilicale.

La patiente d'ATKINSON était porteuse d'anomalies de la 5ème lombaire et du sacrum.

On voit donc que ce groupe associe, aux malformations génitales externes, des anomalies remarquablement fréquentes des organes pelviens, de l'appareil urinaire et de l'anus, non explicables embryologiquement de façon simple.

-:-:-:-

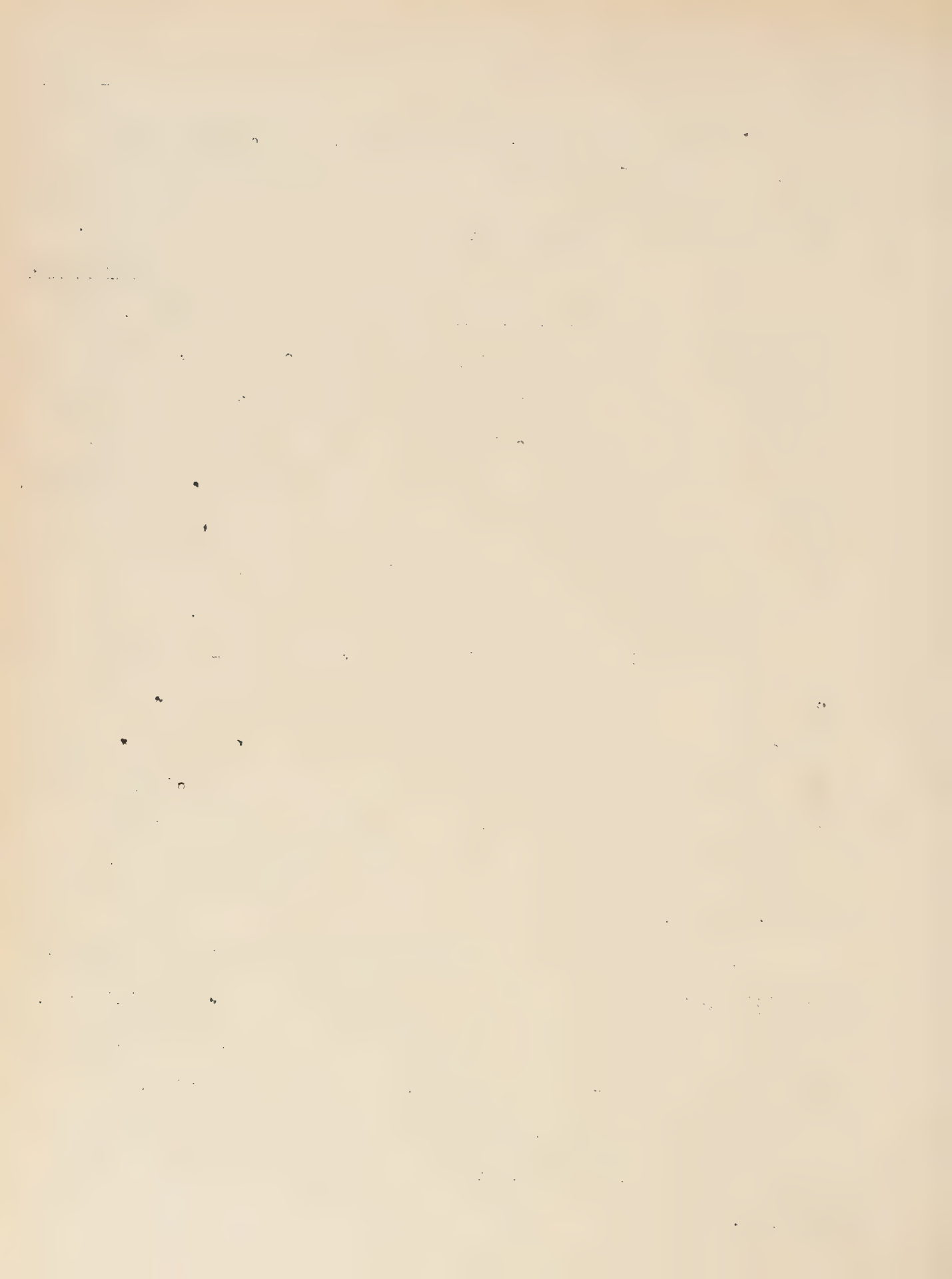
Jusqu'au stade de 15-17 millimètres, ces ébauches sont identiques dans les deux sexes : c'est le stade indifférencié. Elles comprennent alors : une corticale : épithélium coelomique épaissi, : au voisinage de laquelle se situent les gonocytes. : une médullaire dans laquelle on distingue, dans un mésenchyme lâche, des amas cellulaires plus ou moins organisés en cordons. Ces cordons médullaires entrent en rapport avec des canalicules d'origine mésonephrotique pour former un réseau : le rete. L'origine de ces cordons est discutée : épithélium coelomique (GIROUD), condensation du mésenchyme (GILLERMAN) où blastème mésonephrotique (WITSCHI) (ces deux derniers auteurs cités par JOST, 68).

Cette ébauche est identique dans les deux sexes.

Par la suite - les détails ici importent peu - les gonades vont prendre le type masculin ou féminin selon que va prédominer le développement de la médullaire (pour le testicule) ou de la corticale (pour l'ovaire), l'autre partie régressant (On fait parfois jouer un rôle à la persistance dans l'ovaire d'éléments du rete à l'origine d'arrhénoblastomes. Semblables formations n'existent pas dans l'ovaire normal. FORBES, cité par JOST).

Au stade de 27 millimètres (vers la 8ème semaine), le testicule est déjà parfaitement individualisé, et autour des tubes séminifères, les cellules interstitielles vont se développer de plus en plus jusque vers le stade de 160-190 millimètres, pour diminuer ensuite.

L'ovaire présente, pour GILLMAN, ses premiers follicules vers le stade de 150 millimètres, avec leur granulosa et leurs cellules thécales.



L'existence de ces cellules est importante du fait du rôle endocrinien qu'elles jouent ; et, là encore, il existe des analogies entre testicule et ovaire. Les cellules de la granulosa dans l'un, les cellules de Sertoli dans l'autre, seraient sources d'oestrogènes ; les cellules thécales ovariennes et les cellules interstitielles testiculaires produisant des androgènes.

L'origine exacte de ces cellules est discutée, leur rôle propre également ; il n'en demeure pas moins que, précocement, les deux types de gonades possèdent deux types de cellules à pouvoir sécrétoire endocrine. Nous verrons plus loin l'importance de ces faits.

B/ L'APPAREIL EXCRETEUR URO-GENITAL

Nous avons vu que les cordons médullaires s'anastomosaient, dans la région du rete, avec les canalicules du mésonéphros. Le canal excréteur de celui-ci, le canal de Wolff, descend vers le cloaque, s'ouvre dans la partie antérieure uro-génitale (sinus uro-génital) de cette cavité, que l'éperon périnéal sépare du rectum. Le sinus uro-génital se prolonge en une fossette urétrale à la partie inférieure du tubercule génital. Ceci dans les deux sexes.

Parallèlement, mais un peu plus tard, apparaît, dans les deux sexes également, une invagination de l'épithélium coelomique, résultant de l'évolution d'un néphrotome pronéphrotique. Cet infundibulum progresse caudalement sous forme d'un cordon plein qui se canalise ensuite (canal de Müller) et atteint, au stade de 32 millimètres, le sinus uro-génital en dedans du canal de Wolff. Le foetus est alors encore indifférencié quant aux conduits génitaux puisque chez tous les

embryons existent deux canaux de Wolff et deux canaux de Müller, le même sinus uro-génital et le même tubercule génital.

La différenciation va cependant avoir lieu rapidement.

- Dans le sexe masculin, dès le stade de 30 millimètres (fin de la 8ème semaine), avant même d'avoir atteint le sinus uro-génital, le canal de Müller commence à régresser dans sa partie antérieure, n'atteignant donc jamais le développement qu'il connaît dans l'autre sexe. Le canal de Wolff constituera le déférent, avec à son extrémité proximale l'épididyme, et à son extrémité distale, les vésicules séminales. Du sinus uro-génital naissent vers 50 millimètres, les bourgeons prostatiques.

- Chez les embryons de sexe féminin, le canal de Wolff commence à régresser un peu plus tard que le canal de Müller dans l'autre sexe (entre 48 et 60 millimètres, vers la 12ème semaine). Il n'en restera que quelques résidus embryonnaires. Le canal de Müller, au contraire, persiste dans toute sa longueur ; la partie supérieure formera la trompe, dont l'extrémité se différenciera en pavillon. Dans leur segment inférieur, les deux canaux s'accollent, pour former le canal utéro-vaginal dont la partie supérieure deviendra l'utérus. La fusion de leurs deux lumières se fait par résorption de leur paroi médiane. Les anomalies de soudure rendent compte des utérus doubles ou bicornes, l'insuffisance de résorption de la paroi médiane donne les utérus biloculaires.

L'évolution du segment inférieur du canal utéro-vaginal est étroitement liée à celle du sinus uro-génital.

Chez les embryons des deux sexes donc, il existe deux paires de canaux, les uns à potentialité masculine, les autres à potentialité féminine.

Alors que pour les gonades, l'ébauche était unique, et donc jouissait d'une double potentialité de différenciation, les canaux excréteurs ne peuvent être que masculins ou féminins, selon la différenciation de la gonade; la paire de canaux hétérologues disparaîtra à peu près complètement, à quelques insignifiants reliquats près. Les canaux persistants se différencient en accord avec le sexe phénotypique réalisé.

C/ EVOLUTION DU SINUS URO-GENITAL. EMBRYOGENESE DU VAGIN

Primitivement, à l'extrémité caudale de l'embryon, existe une cavité entoblastique où débouchent: en avant, l'allantoïde, en arrière, l'intestin primitif. En situation postéro-latérale, s'ouvrent les canaux de Wolff. Ce carrefour, digestif et urinaire, constitue le cloaque, fermé vers le bas par la membrane cloacale.

Secondairement, et rapidement (à la fin du premier mois), le cloaque va se trouver cloisonné par l'éperon périnéal, repli entoblastique doublé de mésenchyme, situé à l'union de l'allantoïde et de l'intestin primitif. Cette nouvelle formation descend jusqu'au contact de la membrane cloacale à laquelle elle se soude.

Le cloaque et la membrane cloacale se trouvent ainsi divisés en deux portions, postérieure, le rectum, fermée en bas (ou plutôt en avant) par la membrane anale, et en avant le sinus uro-génital, où s'ouvrent l'allantoïde et les canaux de Wolff, qui est fermé en bas par la membrane uro-génitale.

C'est le sinus uro-génital qui va former la presque totalité du bas appareil uro-génital.

Il comprend de haut en bas 3 parties (5) :

- supérieure, vaste, pars vesica, qui donnera la vessie.
- moyenne, étroite, pars pelvina, qui chez l'homme restera étroite pour former l'urètre prostatique et membraneux.
- inférieure, pars phallica, allongée sous le tubercule génital.

Evolution du vagin

L'extrémité inférieure des canaux de Müller accolés se continue par un cordon plein : cordons vaginaux, qui vient prendre contact avec la paroi postérieure du sinus uro-génital, elle-même déprimée à ce niveau vers la lumière sinusienne où elle forme relief : le tubercule de Müller.

Latéralement, le sinus pousse deux saillies symétriques : les bulbes vaginaux, qui vont fusionner avec le cordon vaginal pour former la plaque vaginale.

L'origine du cordon et des bulbes vaginaux a été controversée, considérée tour à tour comme d'origine müllérienne, sinusienne, voire wolffienne.

En fait (68), des travaux histologiques fondés notamment sur l'analyse cytologique (montrant des analogies cellulaires entre les épithéliums vaginal et sinusal, une identité de réponse aux œstrogènes), des travaux d'embryologie expérimentale montrant qu'un vagin peut se développer après destruction des formations müllériennes par les Rayons X (RAYNAUD), semblent établir de façon assez certaine l'origine sinusienne du vagin.

L'extrémité inférieure du canal de Wolff, à laquelle avait pu être attribuée la formation d'une partie du vagin, ne fait que dégénérer au milieu de la prolifération de l'épithélium sinusien.

Ultérieurement, la plaque vaginale s'allonge vers le périnée au niveau de la pars pelvina du sinus uro-génital. Sa surface antérieure continue celle du cordon vaginal et sa face postérieure émet des bourgeons cellulaires dans le mésenchyme voisin. Au stade de 150 millimètres, la plaque vaginale élargie se canalise à son extrémité proche du sinus, et vers 200 millimètres, la tunnellation du tractus génital est complète, et le col utérin formé (une canalisation incomplète entraîne une atrésie du vagin).

Dans cette conception qui est celle de VILAS (1932, cité par JOST, 68), le sinus forme en entier le vagin et le revêtement du col utérin, le tissu müllérien n'étant pour rien dans cette édification.

Les parties moyennes (pelvina et phallica) du sinus, considérablement développées en largeur mais peu en hauteur (ce qui entraîne une apparente "descente" du vagin), forment le vestibule vulvaire. La partie supérieure (vesica) du sinus constitue à elle seule l'urètre féminin.

Dans le sexe masculin, au contraire, la pars vesica fournit la vessie et l'urètre sus-montanal; la pars pelvina (au-dessous de l'abouchement des canaux de Wolff) demeure étroite, formant l'urètre prostatique et l'urètre membraneux; l'extrémité inférieure des canaux de Wolff donne naissance à deux diverticules : les vésicules séminales. A ce niveau, la prolifération de l'épithélium urétral forme l'ébauche prostatique.

L'utricule prostatique est classiquement considéré comme d'origine müllérienne : reliquat de l'extrémité inférieure des canaux de Müller fusionnés. En fait (VILAS), il semble bien s'agir, là encore, d'une formation sinusienne. On a vu, au moment où se développe la plaque vaginale, qu'elle émet des bourgeons postérieurs sous-jacents au cordon vaginal. Alors que chez la femme, ils perdent toute connexion avec le vagin et disparaissent, chez le fœtus mâle, ils gardent ces connexions au moment où les formations müllériennes disparaissent. Cet organe est donc plus apparenté à un vagin qu'à un "utérus masculin".

D/ EVOLUTION DES ORGANES GENITAUX EXTERNES

De même que le sinus uro-génital, les organes génitaux externes passent d'abord par un stade ambivalent d'indifférenciation sexuelle avant de se différencier dans le sens masculin ou féminin. Leur évolution est beaucoup plus simple chez la fille que chez le garçon.

Au stade indifférencié,

existent plusieurs ébauches :

- l'une, impaire, le tubercule génital apparu sous la forme d'une saillie ectodermique soutenue par un axe mésenchymateux, à la 5ème semaine, au-dessus de la partie uro-génitale de la membrane cloacale.

- en arrière, deux replis ébauchés bordent la membrane uro-génitale : les plis génitaux,

- et latéralement, deux saillies mésenchymateuses longitudinales, partant du voisinage du tubercule génital, circonscrivent les berges de la membrane uro-génitale.

La membrane uro-génitale se résorbe secondairement, ouvrant ainsi une fente uro-génitale; le sinus uro-génital entre ainsi en communication avec l'extérieur.

A partir de la fin du 2ème mois (50 millimètres), vont se différencier les organes génitaux externes.

Dans le sexe féminin, les modifications sont surtout des variations de volume :

- le tubercule génital s'allonge peu et donne un clitoris dont le capuchon se développe lentement.

- nous avons vu l'élargissement de la partie inférieure du sinus uro-génital qui donne le vestibule; la fente uro-génitale reste ouverte et forme la vulve; les plis génitaux deviennent les petites lèvres.

- Les bourrelets génitaux se développent, ne contenant que du tissu graisseux : les grandes lèvres.

Donc, dans le sexe féminin, pas de modifications fondamentales. Vers la 16ème semaine, la différenciation sexuelle féminine est terminée.

L'évolution masculine est plus complexe.

Le rapport des volumes est différent et surtout d'importants phénomènes de coalescence interviennent.

- Le tubercule génital augmente considérablement de volume et devient un pénis.

- L'épithélium sinusien envoie à la partie inférieure du tubercule un prolongement qui s'enfonce dans le mésenchyme : c'est la lame uro-génitale. Ultérieurement, cette lame se résorbe, laissant

apparaître à la face inférieure du pubis, sur toute sa longueur, une
gouttière uro-génitale, qui continue le sinus uro-génital alors
ouvert.

- Les plis génitaux se soudent par leur bord libre d'arrière
en avant, fermant ainsi l'urètre pénien dont l'orifice est reporté
à l'extrémité du gland. Un épaissement des téguments de la face
supérieure du pénis forme le prépuce que la résorption de la lame
balano-préputiale clivera de la surface du gland.

- Les bourrelets génitaux reculent vers l'anus, augmentent de
volume, se soudent sur la ligne médiane pour former le scrotum. Leur
raphé continue en arrière le raphé pénien.

° °

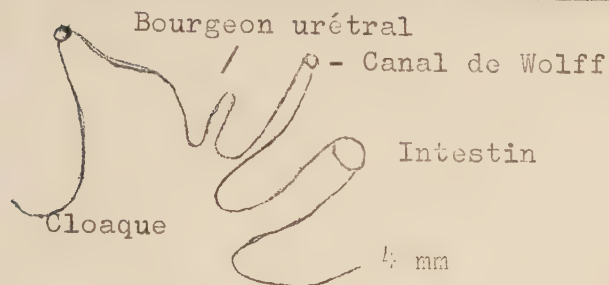
L'embryologie permet donc de saisir, au moins au point de vue
morphogénétique, le mécanisme des anomalies du P.H.F. dans leurs
différents degrés :

- au minimum, hypertrophie du clitoris,
- à un degré de plus, les pars pelvina et phallica du sinus
uro-génital ne sont pas élargies, le vestibule demeure étroit et le
méat urétral haut situé. Les grandes lèvres sont fusionnées sur une
plus ou moins grande longueur.

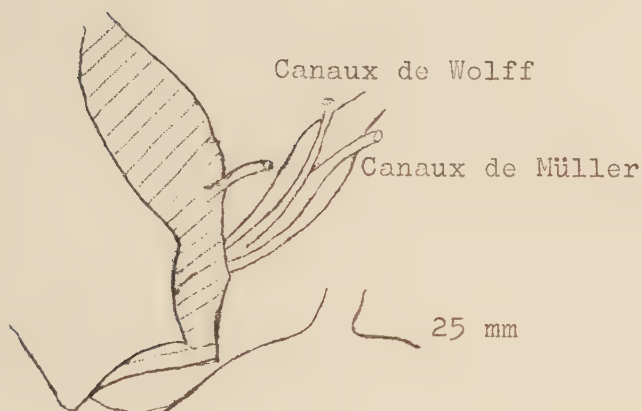
- au maximum, existe un urètre pénien de type masculin avec
un vagin atrésique s'ouvrant au niveau du veru montanum, ou parfois
non communiquant (88).

DIFFERENCIATION DES ORGANES GENITAUX INTERNES FEMININS

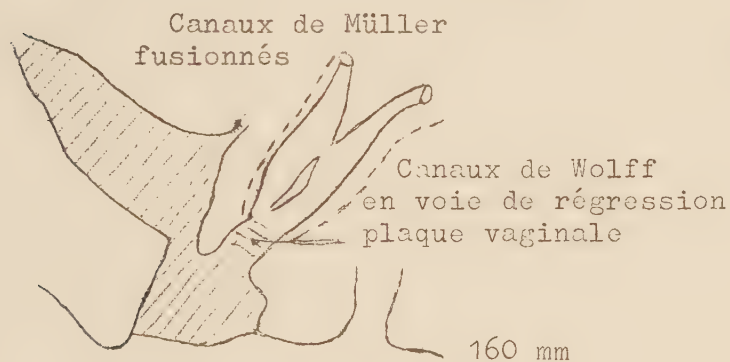
- 34 bis -



I - Le stade primitif :
Le Cloaque
(d'après WILKINS 99)



II - Sinus uro-génital au
stade indifférencié
(d'après BOISSONNAT)



III - Début de la différen-
ciation féminine

- formation de la plaque vaginale
- élargissement des pars pelvina et phallica du s.u.g.



IV - Différenciation terminée

Vagin et urètre, séparés,
s'ouvrent dans le
vestibule vulvaire.

(d'après BOISSONNAT)



I - Hypertrophie du clitoris
Sinus u.g. à ouverture étroite
du fait de la coalescence
postérieure des grandes lèvres.



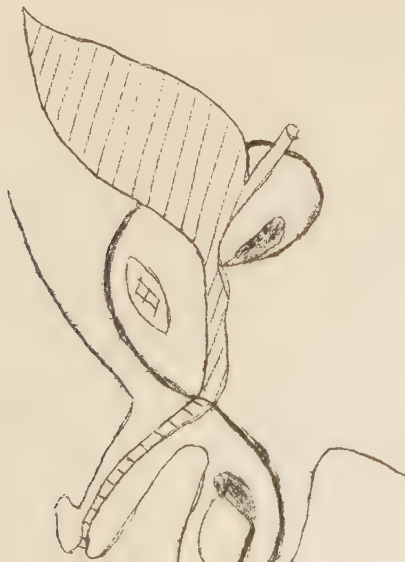
II - Masculinisation externe plus
accentuée.
Sinus u.g. non élargi
à sa partie inférieure.



III - Même degré que sur la Figure II,
mais avec vagin non communiquant.



IV - Sinus uro génital très
masculinisé.
Existence d'un urètre pénien.



V - Evolution masculine
normale.

II. FACTEURS DE LA DIFFERENCIATION SEXUELLE

Le P.H.F., anomalie de la morphogénèse sexuelle, relève sans aucun doute d'une viciation des facteurs déterminant le développement féminin normal. Ces facteurs, longtemps méconnus, commencent à être révélés grâce aux travaux surtout de Madame V. DANTCHAKOFF, de Messieurs JOST, GODET, RAYNAUD, en France; de BURNS, MOORE, GREENE, WITSCHI en Amérique. Des résultats irréfutables ont ainsi été acquis, qui éclairent de façon satisfaisante certains domaines (telle la différenciation des conduits génitaux), mais bien des points demeurent obscurs et l'intimité même du processus nous reste étrangère.

Les travaux, d'ordre expérimental, concernent surtout l'animal. Mais l'autogénèse du fœtus humain montre de grandes analogies avec celle d'autres fœtus de mammifères, et comme la pathologie humaine fournit de frappantes similitudes avec certains résultats expérimentaux, la valeur explicative des conclusions des biologistes peut être tenue pour certaine.

A/ DIFFERENCIATION SEXUELLE DES GONADES

Des sommes considérables de travaux ont été consacrées à ce problème, dont Mademoiselle K. PONSE (78) - a publié une revue très documentée.

L'ébauche gonadique, identique dans les deux sexes, est donc, on l'a vu, initialement fondamentalement asexuée.

Sous quelle influence se différencient les gonades ?

Celle des gonocytes ? Non, semble-t-il, car, chez l'embryon d'oiseau, la transplantation ectopique des gonocytes n'entraîne pas le développement d'ébauches gonadiques à leur contact (78). Le même, la destruction des gonocytes par rayons X ou ultraviolets n'entraîne

pas le développement des gonades (68). Cependant, pour WITSCHI, la présence de gonocytes est indispensable à la différenciation d'un véritable cortex gonadique (cité par JOST, 68).

Des expériences de HOUILLON (ibidem) sur le têtard montrent qu'en l'absence de mésonéphros (dont la différenciation est entravée par des moyens chimiques ou la destruction chirurgicale), le cortex ne peut apparaître (la médulla étant, naturellement, absente puisque provenant du mésonéphros lui-même).

Une fois l'ébauche gonadique en place, quels sont les facteurs qui vont présider à la flexion dans un sens ou dans l'autre ? Il semble bien (78) s'agir de facteurs génétiques. Chaque cellule possède un nombre $2n$ d'autosomes, plus une paire d'hétérochromosomes sexuellement différenciés. La différenciation sexuelle ne serait pas, pour K. PONSE, le fait d'un seul facteur féminisant ou masculinisant, contenu dans les hétérochromosomes, mais d'une multitude de facteurs héréditaires, les uns masculinisants, les autres féminisants, répartis à la fois dans les hétérochromosomes, et probablement dans les autosomes. C'est de la compétition entre ces différents facteurs, et de la prévalence d'un de leurs groupes, que résulte la différenciation sexuelle gonadique (probablement de la quantité de chromosomes X relativement aux autosomes).

En fonction de sa constitution génétique donc, va se développer la gonade. Le médiateur chimique de cette différenciation serait la sécrétion supposée, par les deux portions de la gonade, de substances morphogénétiques inhibant la fraction hétérosexuelle (corticine et médullarine de WITSCHI sécrétées respectivement par le cortex et la médullaire).

Est-ce à dire que d'autres facteurs ne peuvent intervenir ?

Certes, la pathologie et l'expérimentation en fournissent des exemples :

- en pathologie vétérinaire, on connaît l'exemple des free-martins, où, en cas d'anastomoses placentaires, le testicule du fœtus mâle transfuseur inhibe le cortex de l'ovaire de son faux jumeau génétiquement féminin et le transforme en une glande plus ou moins masculinisée (testoïde).

- expérimentalement, l'élévation de la température d'élevage des têtards de grenouille empêche le développement du cortex ovarien, avec hypertrophie compensatrice de la médulla et masculinisation de l'animal (68).

- Le traitement de larves de salamandres par la testostérone entraîne une féminisation paradoxale, par lésion du mésonéphros, donc de la médullaire, et développement concomitant du cortex et féminisation (78).

- Les oestrogènes ont un effet variable sur les têtards de grenouille (103) : à faible concentration, ils élèvent le nombre d'hermaphrodites aux dépens des mâles; à concentration plus forte, ils entraînent une féminisation complète, et à très haute dose, ils déterminent une masculinisation.

- Les expériences de parabiose ou de greffe de testicule foetal entraînent le même effet masculinisant (57).

Chez les mammifères, la plupart des auteurs concluent à l'impossibilité de modifier de façon appréciable les gonades et de réaliser le free-martinisme par intervention hormonale. Cependant, BURNS, en 1956, a réussi, chez le très jeune opossum traité dans la poche marsupiale par le dipropionate d'oestradiol, à obtenir une atrophie de la

médullaire du testicule avec développement cortical.

Cependant, Kitty PONSE conclut (78) : "Si le free-martin et les batraciens ont une spécificité sexuelle dans la réaction de leurs récepteurs, et si l'opossum, au contraire, est extrêmement susceptible aux actions amphisexuelles, il vaut mieux ne pas comparer ces deux catégories de faits sans tenir compte de la base génétique qui est totalement différente, et des modalités de traitement et d'action, également dissemblables".

Cet assez long rappel de la différenciation gonadique, dans le cadre du P.H.F. où les gonades sont par définition normales, serait hors de propos si l'on n'était tenté d'invoquer, à l'origine de la virilisation, une anomalie transitoire du développement ovarien, dans les cas où l'étiologie n'apparaît pas.

B/ DIFFERENCIATION DES VOIES GENITALES

Il est maintenant bien prouvée qu'elle s'effectue sous l'influence des hormones secrétées par les gonades embryonnaires. Un nombre important de travaux expérimentaux le démontre.

Des données discordantes sont fournies par MOORE (71), opérant sur l'Opossum. Chez cet animal :

- la castration foetale dans les deux sexes n'entrave ni ne ralentit la différenciation sexuelle,
- les essais de stimulation par les gonadotrophines des gonades foetales sont infructueux, ce qui plaide contre une activité sécrétoire ovarienne et testiculaire.
- L'administration de testostérone aux fœtus stimule chez les femelles le développement des canaux de Müller, et ne les fait pas disparaître chez les mâles.

Et MOORE conclut : "ces faits sont de nature à faire douter de la réalité d'une sécrétion de la gonade embryonnaire produisant un développement sexuel normal. Les déterminants génétiques semblent jouer un rôle décisif".

En fait, les expériences réalisées chez les mammifères placentaires concordent à conclure au rôle actif des gonades embryonnaires (la castration réalisée par MOORE était tardive, se situant après le début de la différenciation sexuelle (64)).

L'histologie apprend déjà, nous l'avons vu, que les cellules interstitielles du testicule se développent et montrent des signes d'activité vers le stade de 30 millimètres, c'est-à-dire au moment où commence la différenciation sexuelle.

BOUIN et ANCEL, en 1903 (cités par JOST), constatant des signes d'activité au niveau de ces cellules, concluaient que le testicule embryonnaire gouvernait la différenciation sexuelle. Les travaux actuels ont confirmé cette manière de voir.

L'injection de gonadotrophines à des foetus mâles de rat entraîne une hyperplasie marquée des cellules du testicule et une augmentation de la taille de leurs granulations, ce qui suggère, mais ne prouve pas, que l'hormone injectée avait fait sécréter des androgènes par le testicule foetal (97).

1) Les expériences de castration foetale ont été décisives

Certes, les difficultés techniques sont grandes. Les risques d'avortement élevés. Néanmoins, JOST (57) réussit à mettre au point une technique de castration suffisamment précoce du foetus de lapin, après hystérotomie maternelle, le placenta étant laissé en place; le foetus est ensuite réintégré, et la gestation continue.

Normalement, chez le lapin, la gestation dure 30 jours, la différenciation sexuelle des gonades commence le 15ème jour; le 20ème jour, chez les mâles, les canaux de Müller commencent à régresser; les organes génitaux externes se différencient le 24ème ou 25ème jour. Chez les femelles, les canaux de Wolff persistent jusqu'au 24ème jour.

Afin de recueillir les foetus dans de bonnes conditions, on les prélève par césarienne le 28ème jour, peu avant la mise bas spontanée, à une date où le tractus génital est bien différencié dans les deux sexes.

La castration chez la femelle (59, 60, 64)

Pratiquée à 23 jours, elle n'entrave pas la différenciation qui se fait normalement : les foetus castrés sont morphologiquement identiques aux témoins au point de vue génital.

Réalisée à 21 jours, la castration n'entrave pas la différenciation somatique normale, les formations müllériennes sont seulement de taille un peu réduite.

Donc, l'ovaire ne semble pas indispensable à une différenciation féminine normale, mais joue peut-être un rôle sur la croissance du tractus génital.

Chez les foetus mâles, au contraire, la castration entraîne de profondes perturbations dans la différenciation sexuelle.

Réalisée avant (19ème jour) ou au début (20ème jour) de la différenciation sexuelle somatique, elle entraîne la disparition de tous les caractères masculins, les canaux de Wolff régressent, la prostate est réduite à zéro, les canaux de Müller se différencient en trompes et utérus, le sinus uro-génital prend le type femelle parfait, de même que les organes génitaux externes, et il est impossible de

distinguer ces mâles castrés des femelles castrées au moment de la naissance.

Plus tardive, vers le 21-22ème jour, la castration laisse persister :

- une portion variable des canaux de Müller,
- et aussi de petits reliquats wolffiens qui n'ont pas totalement dégénéré,
- mais les organes génitaux externes sont toujours totalement féminins.

Le 23ème jour, la masculinisation est beaucoup plus nette, mais les canaux déférents manquent et les organes génitaux externes sont souvent hypospades.

Après le 24ème jour, la castration n'entrave pas la différenciation masculine normale, encore que les organes spécifiquement mâles puissent être de taille réduite. WELLS (97) a fait des constatations semblables chez le fœtus de rat, au niveau des glandes bulbo-urétrales et des vésicules séminales que la castration atrophie.

RAYNAUD (cité par JOST, 64), castrant des embryons de souris par irradiations aux rayons X au moyen d'un faisceau très étroit, obtient une féminisation de ses fœtus au niveau des organes génitaux externes, du sinus uro-génital et des glandes mammaires.

Ces expériences de castration possèdent donc une valeur fondamentale; mieux que toutes autres, elles mettent en valeur le rôle indiscutable et prépondérant du déterminisme endocrinien de la différenciation sexuelle.

1. L'ovaire n'est pas indispensable à la différenciation sexuelle féminine normale, mais probablement joue-t-il un rôle dans la croissance des organes génitaux féminins, puisque, en son absence, ceux-ci sont légèrement atrophiés (59, 68). Il n'est pas non plus indispensable à la régression des canaux de Wolff, mais peut-être la favorise-t-il (60).

2. En l'absence de gonades, quel que soit le sexe génétique, le phénotype réalisé est morphologiquement féminin. La morphologie féminine répondrait donc au type neutre du point de vue gonadique.

Il n'est pas indifférent de rappeler que des sujets atteints de dysgénésies gonadiques (autrefois appelées agénésie ovarienne) sont souvent de sexe génétique masculin (20 cas sur 22 pour GRUMBACH et collaborateurs (40)), bien qu'ayant un tractus génital de type féminin complet mais infantile.

Le problème peut se poser de savoir si, en fait, la différenciation féminine du fœtus castré n'était pas due à des facteurs environnementants, par exemple chez les mammifères, les oestrogènes maternels traversant le placenta, ou à des facteurs gynomimétiques d'origine cortico-surrénale (78).

Là encore, l'expérimentation ruine cette hypothèse :

- La castration de la femelle gestante du mulot, recevant de la progestérone, n'empêche pas la différenciation féminine normale des fœtus.

- De plus, les canaux de Müller des fœtus femelles de lapin castrés sont moins développés si la castration a lieu au 21ème jour au lieu du 23ème. Il faudrait alors admettre une brusque variation de la

perméabilité du placenta (60) ou de l'activité cortico-surrénale simultanée.

Pas plus que les ovaires, les surrénales foetales ne sont la source des quantités d'oestrogènes (15.000 unités Internationales par litre de sérum à la naissance) trouvées chez le foetus (90) dont l'origine placentaire est probable.

WOLFF, castrant des poulets et des canards foetaux, obtient des résultats identiques, mais le type morphologique réalisé est mâle (chez les oiseaux, c'est le sexe féminin qui est hétéro-gamétique, et il a été constaté dans les différents groupes zoologiques étudiés que c'était l'hormone du sexe hétérogamétique qui gouvernait l'histogénèse sexuelle : mâle pour les mammifères, femelle pour les oiseaux et les reptiles (25).

Un argument supplémentaire en faveur de la nécessité d'hormone testiculaire pour obtenir la masculinisation et la persistance des canaux de Wolff est fourni par les expériences de survie in vitro de fragments de conduits génitaux de rat, réalisées par JOST et Mme BERGERARD (58). Ces auteurs ont montré que, quel que soit le sexe du donneur, quel que soit le milieu nutritif, les canaux de Müller persistent dans les fragments bien développés et montrant de nombreuses mitoses (60), quand le tissu foetal atteint 18 jours d'âge, c'est-à-dire à une période à laquelle, chez le foetus mâle, le tissu müllérien a déjà bien régressé normalement.

Les voies génitales femelles sont donc capables de se différencier sans intervention hormonale. Cette "autodifférenciation somatique" (DANTCHAKOFF) serait sous la dépendance de facteurs intrinsèques, propres aux tissus des gonoductes.

Les canaux de Wolff, au contraire, dégénèrent à moins d'être placés dans du sérum de rat adulte mâle entier, additionné ou non de propionate de testostérone.

3. Ces faits concordent pour montrer que la masculinisation des conduits génitaux est due à une intervention active : celle du testicule foetal.

D'autres expériences ont confirmé et précisé ce rôle :

a) Chaque segment du tractus génital connaît une période critique durant laquelle la présence du testicule foetal est indispensable (20 jours pour les bourgeons prostatiques antérieurs, 23 pour les autres parties de la glande, les organes génitaux externes et les vésicules séminales, 24 jours pour les canaux déférents, on l'a vu). Passé ce délai, la castration n'entraîne pas de régression des organes différenciés. Ce qui a subi l'évolution masculine normale est différencié de façon irréversible. La même remarque s'applique d'ailleurs aux organes müllériens qui, passé une certaine période, ne régressent plus sous l'influence des sécrétions testiculaires.

C'est donc probablement à une défaillance du testicule foetal à un moment donné où sa sécrétion était nécessaire qu'il faut attribuer les malformations existant dans le pseudo-hermaphrodisme masculin, et, selon la date de cette insuffisance, la féminisation sera plus ou moins complète. Chez l'homme, la durée nécessaire de sécrétion testiculaire semble se situer vers les 50-60 jours, au stade de 50-60 millimètres, ce qui permet la persistance et le développement des canaux de Wolff, la masculinisation des ébauches communes ambivalentes (sinus ur-génital et organes génitaux externes), et entraîne la disparition des formations

2. The second section focuses on the role of internal controls in preventing fraud and mismanagement. It outlines various measures that can be put in place, such as segregation of duties, regular audits, and the use of standardized procedures. The document stresses that these controls are not just for compliance but are also critical for the long-term health and sustainability of the organization.

3. The third part of the document addresses the challenges of budgeting and financial planning. It provides insights into how to create realistic budgets that account for uncertainties and changes in the market. The text also discusses the importance of monitoring financial performance against the budget and making adjustments as needed to stay on track.

4. The fourth section explores the impact of external factors on an organization's financial stability. It discusses how economic downturns, changes in government policy, and market volatility can affect an organization's bottom line. The document offers strategies for mitigating these risks, such as diversifying revenue streams and maintaining a strong cash position.

5. The final part of the document provides a summary of the key points discussed and offers some concluding thoughts on the importance of financial management. It encourages organizations to adopt a proactive approach to their finances, regularly reviewing their financial health and making necessary adjustments to ensure long-term success.

müllériennes, qui, en l'absence de cette sécrétion, persistent.

Mais, outre le facteur temps, peuvent intervenir d'autres variables, telle une sécrétion testiculaire de durée suffisante, mais quantitativement réduite.

b) La castration unilatérale du fœtus mâle

produit, elle aussi, des effets différents selon la date où elle est réalisée (58, 60).

Tardive, elle n'affecte guère la différenciation sexuelle mâle normale : les canaux de Wolff, notamment, sont conservés.

Plus précoce, elle permet encore une évolution normale du canal de Wolff homolatéral, du sinus urogénital et des organes génitaux externes, de façon symétrique.

Mais, très souvent, la sécrétion du testicule laissé en place est insuffisante pour masculiniser la partie antérieure du tractus génital interne du côté opposé, où l'on voit disparaître le canal de Wolff et se développer une corne utérine et une trompe. Cette disposition asymétrique se rencontre chez l'hermaphrodite vrai alterne : structure mâle du côté du testicule, structure femelle du côté de l'ovaire.

Si le testicule est moins bien développé, seul persiste le canal de Wolff homolatéral.

Cette expérience montre encore que l'activité testiculaire se fait davantage sentir selon l'axe longitudinal que transversalement.

c) Les expériences de greffes de testicule fœtal chez le
fœtus femelle sont particulièrement délicates, mais, au cours d'un

essai réussi (57), JOST a pu observer les conséquences suivantes :

- Un testicule foetal inséré au voisinage de l'ovaire chez un foetus de lapin de 20 jours a entraîné,
 - . une atrophie relative de l'ovaire,
 - . la régression de la plus grande partie du canal de Müller de ce côté,
 - . et la persistance du canal de Wolff, totale du côté de la greffe, partielle du côté opposé,

Une disposition voisine existe dans certaines variétés d'hermaphrodisme vrai, unilatéral (cas de SCHAPIRO, 1927).

3) Nature de la sécrétion testiculaire

Les expériences dont il vient d'être fait état montrent clairement que le testicule élabore une substance responsable :

- de la régression des canaux de Müller, qui, sans elle, persisteraient,
- de la différenciation dans le sens masculin des canaux de Wolff et des structures communes.

a. Le testicule secrète-t-il une ou deux substances responsable de cette double action ?

On a vu que, en cas de greffe testiculaire, la stimulation des canaux de Wolff est beaucoup plus diffuse que l'inhibition des canaux de Müller, et, en cas de castration unilatérale, on peut voir persister d'un côté le canal de Wolff évolué, et de l'autre un canal de Müller dont l'évolution n'a pas été inhibée.

A ces phénomènes, deux explications sont possibles (JOST, 64) :

- ou bien, il existe une substance unique, dont l'action inhibitrice se fait sentir à doses plus fortes que l'action stimulante,
- ou bien, il existe deux substances, celle d'action activante étant plus largement répandue que celle à action inhibitrice.

Le problème n'est pas résolu actuellement.

b. La sécrétion du testicule foetal possède également une activité androgénique chez l'adulte (JOST, C.R. Soc. Biol., 142, 196, 1948). Un testicule foetal de 16 jours greffé sur la vésicule séminale d'un rat adulte castré entraîne une remarquable stimulation de l'épithélium vésiculaire jusqu'au 21ème jour. Mais cette action reste locale.

c. La substance androgène secrétée par le testicule foetal est-elle identique aux androgènes fournis par le testicule adulte ?

Son activité sur les vésicules séminales pourrait le faire penser.

L'activité des différents androgènes a été testée sur les foetus par de nombreux auteurs sur différentes espèces :

- Méthylandrostenediol, par ABT, sur le rat albinos (1).
- Testostérone par BURNES, WITSCHI, sur le hamster (8).
- Testostérone, propionate de testostérone, androstérone, déhydroandrostérone, androstène dione sur la rate, par BURRILL et GREENE (9, 35).
- Pregnéninolone par COURRIER et JOST, sur le lapin (17).
- Testostérone, sur le cobaye, par DANTCHAKOFF (23, 24, 78).
- Propionate de testostérone et méthyltestostérone, chez la taupe (GODET, 31).

- De très nombreux androgènes, par JOST, essentiellement sur les foetus de lapin (56, 57, 63, 65) et de rat (66).

- MOORE essaya le propionate de testostérone chez l'Opossum (71).

- RAYNAUD utilisa le même corps et la testostérone sur la souris (80 à 84) et le mulot (85 à 87).

En dépit de l'abondance des travaux exécutés (la liste ci-dessus n'est pas exhaustive), il n'a jamais été possible de reproduire avec des androgènes, naturels ou de synthèse, l'action du testicule foetal :

- Certes, les canaux de Wolff sont maintenus et se développent dans le sens mâle, les organes génitaux subissent leur développement normal pourvu que la dose soit suffisante et la date adéquate.

- L'action sur le canal de Müller est variable :

- . nulle le plus souvent,
- . stimulante à faible dose (8),
- . parfois discrètement inhibante (31), mais les canaux de Müller "sont peu profondément perturbés". GREENE observe un discret raccourcissement de l'utérus.

En tous cas, quels que soient le produit, l'espèce considérée, la dose utilisée, la date choisie, jamais ces androgènes adultes, naturels ou de synthèse, ne sont capables de faire régresser les formations müllériennes : seule la sécrétion du testicule foetal possède ce pouvoir.

d. Quant à la nature chimique de la substance secrétée par le testicule foetal, elle est totalement inconnue : "L'examen des

faits expérimentaux ne paraît pas permettre d'assimiler aux sécrétions des gonades embryonnaires aucun des stéroïdes dont l'action a été essayée sur l'embryon jusqu'à présent" (JOST).

e. La commande de la sécrétion testiculaire durant la vie embryonnaire est en revanche connue : l'hypophyse y préside.

JOST, en 1951 (62) réalisa de façon simple l'hypophysectomie en décapitant des foetus de lapin au 19ème jour (date qui précède celle de la différenciation sexuelle). Cette intervention diminue grandement l'activité du testicule foetal, cependant que les cellules interstitielles s'atrophient. Les structures proches du testicule (épididyme, déférent) sont normales, mais au fur et à mesure qu'on s'éloigne de la glande, la masculinisation est de moins en moins ressentie : la prostate est réduite et les organes génitaux externes sont du type féminin. Cette hypophysectomie, réalisée plus tard, n'entraîne plus qu'une féminisation des organes génitaux externes.

L'injection d'hormone gonadotrope permet de compenser les effets de l'hypophysectomie.

De même, la greffe d'un testicule foetal sur les vésicules séminales d'un adulte castré ne se montre active, et ses cellules interstitielles ne seront stimulées, que si le sujet a conservé son hypophyse. Sinon, le greffon reste atrophique et peu actif (64).

Mais les expériences réalisées par RAYNAUD sur la souris, par WELLS (97) et JOST sur le rat, montrent chez ces animaux que l'hypophysectomie ne retentit pas nettement sur les gonades. Les cellules interstitielles étaient toutefois légèrement réduites en nombre,

taille et volume, et leurs granulations diminuées (WELLS). Il est probable que le foetus reçoit, dans ces espèces, des gonadotrophines d'origine maternelle ou placentaire (chez l'homme aussi, probablement, puisque les anencéphales privés d'hypophyse ne montrent pas d'insuffisance testiculaire) (60).

f. Le mode de cheminement de la sécrétion testiculaire, par voie sanguine ou par diffusion de proche en proche, reste débattu, avec plus de probabilités en faveur de ce deuxième mode (64).

L'étude de la différenciation sexuelle normale montre donc que la masculinisation d'un organisme génétiquement mâle ou femelle nécessite l'intervention active d'un facteur représenté par la sécrétion testiculaire foetale. Cette vérité, démontrée de façon surabondante, doit toujours rester présente à l'esprit de ceux qui étudient le P.H.F.

Ces données physiologiques, jointes aux constatations de la pathologie, appellent une question : En l'absence de testicule, chez ces sujets aux ovaires normaux, quel peut être l'agent masculinisant ?

- endogène ?

- ou exogène ?

Ce qui revient à étudier :

1. la possibilité de sécrétions androgéniques extra-testiculaires chez le foetus,

2. l'action des androgènes connus administrés au foetus féminin.

4) Les hormones non testiculaires durant la vie foetale

a) Les ovaires foetaux peuvent-ils sécréter des androgènes ?

RAYNAUD (86) a montré que, chez le mulot femelle, existent

des bourgeons prostatiques qui se développent sous l'action des androgènes, sont inhibés par les oestrogènes (85) et ne paraissent pas dus à une action masculinisante maternelle (86).

Chez l'adulte, la sécrétion, à un taux faible, d'androgènes par l'ovaire est démontrée; elle est permanente (79) et elle peut être exaltée dans certaines conditions (48).

Chez l'embryon, au contraire, on est beaucoup plus mal renseigné. ROSA (90) n'en fait pas mention. Cependant, JOST (60) admet que l'on ne peut écarter à priori la possibilité que, dans certaines circonstances, les ovaires embryonnaires puissent sécréter des androgènes.

b) La question de la sécrétion d'androgènes par la surrénale foetale se pose également.

Certes, la pathologie nous fournit l'exemple de l'hyperplasie congénitale des surrénales, avec virilisation du foetus féminin. Mais, dans ce cas particulier, il existe un défaut permanent d'un enzyme, et on ne saurait en aucun cas en tirer argument en faveur d'une sécrétion d'androgènes par la surrénale foetale normale.

BLOCH et collaborateurs (cités par JOST, 68) ont montré biochimiquement que le cortex surrénal contenait très précocement des composés androgéniques. La cortico-surrénale est à même de sécréter dès le 19ème jour (93) et de la progestérone pourrait être produite à ce niveau (91).

Cependant, la surrénale est incapable d'empêcher la féminisation de foetus de lapin mâles castrés (JOST, 57), pas plus que la surréna-

lectomie d'entraîner de modifications dans les organes accessoires de reproduction (WELLS, 97). La greffe de cortex surrénal sur la vésicule séminale de lapin castré ne montre aucune activité androgénique.

WITSCHI, tout en faisant des réserves quant à l'application à l'homme de ses données expérimentales, constate une importante hyperplasie cortico-surrénalienne chez les têtards de grenouille traités par de hautes doses d'oestrogènes, qui se masculinisent. Mais la question d'une activité fonctionnelle, et surtout d'une sécrétion androgénique par ces glandes n'est pas résolue, alors que la masculinisation des ovaires, par ce même procédé, est démontrée dans cette espèce (103).

La sécrétion d'androgènes par la cortico-surrénale ou l'ovaire foetaux demande donc un complément de démonstration. Mais, dans les conditions normales, les cortico-surrénales ne semblent pas davantage que les ovaires sécréter de grandes quantités d'androgènes (64).

5) Action des hormones de synthèse sur le fœtus féminin

Les oestrogènes, et surtout les androgènes, de même que d'autres hormones (DOCA, progestérone, cortisone) ont été utilisés pour tenter d'induire des modifications dans la différenciation sexuelle du fœtus.

a. Les androgènes ont fait l'objet des tentatives les plus nombreuses.

- Nous en avons déjà vu la multiplicité.

- Les voies utilisées sont des plus variables :

. administration directe au fœtus, par injections ou frictions (MOORE), injection dans les annexes foetales par DANTCHAKOFF

et JOST (qui obtiennent d'ailleurs des effets différents) ou mise en solution dans l'eau d'élevage de tétards (78, 103), implantation d'un cristal (57).

. ou, plus souvent, administration à la mère durant la gestation : sous-cutanée (60, 83).

: intravaginale (31).

La voie d'introduction peut elle-même intervenir pour modifier l'effet de la substance utilisée (expériences de GALLIEN, citées par K. PONSE, de DORFMAN, citées par WILKINS). Mais, en fait, chez les mammifères, les résultats sont assez concordants.

Ces expériences ne vont pas sans difficultés :

. avortement, après injection de doses élevées et précoces d'androgènes (1, 31, 35, 57), non empêché par la progestérone (17).

. oedème mortel par lésions mésonéphrotiques chez les oiseaux (78).

b. Action sur le foetus femelle des androgènes injectés directement ou à la mère.

- Sur les ovaires, les modifications sont minimales :

. nulles chez le cobaye après injection de propionate de testostérone (24) et chez l'embryon de rat après injection d'androgènes variés (35).

. ou développement d'un rete plus ou moins net avec hypertrophie de la corticale avec de très fortes doses (57, 65, 83) et parfois

migration vers la partie basse de l'abdomen, notamment après méthyltestostérone (57, 87), mais l'ovaire reste bien, malgré le traitement masculinisant, un ovaire (31, 60).

- Sur les canaux de Wolff, là encore, les résultats sont concordants, à part ceux obtenus par BURNS et WITSCHI sur le hamster (8) où le propionate de testostérone ne modifie que peu les organes génitaux internes. Tous les auteurs observent une nette stimulation des structures wolffiennes qui persistent et se différencient, et ceci, dans les différentes espèces (24, 31, 35, 57, 71, 80, 83, 87). La différenciation est souvent aussi complète que chez le nouveau-né mâle normal (35, 80), fonction de la dose injectée (RAYNAUD expérimentalement sur la souris (83) et aussi fonction du produit (JCST, 57, sur le lapin).

Donc, comme le testicule foetal, les androgènes peuvent permettre le développement et la différenciation des structures mâles chez la femelle.

- L'action sur les canaux de Müller, en revanche, est beaucoup plus discrète ou nulle. Les organes génitaux internes se différencient normalement et jamais ne disparaissent. Quelques altérations sont cependant visibles, surtout avec de très hautes doses : légère atrophie de l'utérus chez le cobaye (24) ou brièveté utérine (35), atrophie de la partie terminale chez le lapin (17) et la taupe (31), hypoplasie utérine (87).

Mais, dans tous ces cas, sauf peut-être chez le hérisson (65) les androgènes se montrent capables de modifier de façon importante les structures müllériennes.



- Le sinus uro-génital subit au contraire des modifications importantes dans le sens d'une masculinisation. Dans tous les cas, cet effet est obtenu, allant, selon la dose et la date d'injection, de l'inhibition discrète de l'ébauche vaginale à la masculinisation complète. Parallèlement, les glandes accessoires mâles (prostate, glandes de Cowper) sont stimulées. Ceci, dans toutes les espèces testées : cobaye (24), taupe (31), rat (65), lapin (57, 60), souris (80), mulot (85).

- Les organes génitaux externes, plus facilement encore, peut-être, subissent la différenciation dans le sens masculin, dans les différentes espèces (17, 24, 35, 56, 57, 80, 83, 87). Au maximum, est réalisé un pénis mâle avec urètre pénien complet, ou, à un degré moindre, un urètre mâle hypospade, ou une simple hypertrophie du clitoris.

Les androgènes sont donc capables de masculiniser fortement les femelles, de faire persister chez elles des éléments wolffiens, de fléchir dans le sens mâle les ébauches communes; mais pas d'inhiber les formations müllériennes, à la différence des free-martins. Peut-être ceci est-il dû au fait que les animaux d'expériences gardent leurs ovaires ? Il faudrait reprendre l'étude de l'action des androgènes sur des foetus castrés (57). WELIS (91) a fait cette étude uniquement chez des foetus mâles et ne publie que les résultats obtenus au niveau des glandes accessoires (qui étaient stimulées).

Le degré maximum de masculinisation correspond au développement d'un tractus génital mâle complet à côté d'ovaires dont le sexe n'est pas inversé, et de voies müllériennes développées au complet (63). Comme le

fait remarquer ZUCKERMAN, seul le sinus uro-génital et les organes génitaux externes sont ambivalents; ils peuvent se différencier en organes mâles ou femelles (vagin ou urètre prostatique), alors qu'un canal de Müller ne donnera jamais qu'une trompe et un utérus, et un canal de Wolff un déférent. L'explication en serait, pour RAYNAUD, que les cellules de ces organes ambivalents possèderaient deux systèmes enzymatiques agissant séparément et différemment selon l'hormone qui les stimule (105).

Le degré de masculinisation dépend de différents facteurs.

- La dose de l'hormone injectée intervient, non seulement pour déterminer l'importance qualitative de la masculinisation, mais encore son étendue : aux doses les plus faibles, seuls les organes génitaux externes sont masculinisés, puis, au fur et à mesure que les doses augmentent, leur influence se fait sentir sur le sinus uro-génital et les canaux de Wolff (8, 9, 24, 35, 65). Il existe donc un gradient antéro-postérieur de sensibilité des récepteurs, qui croît de l'ovaire vers le tubercule génital : "plus nous descendons caudalement, plus l'influence de l'hormone mâle dans le développement des ébauches sexuelles de la femelle devient exclusive" (DANTCHAKOFF).

Ce fait est également important pour la compréhension du P.H.F.

La raison de semblables différences n'est pas entièrement connue. Cependant, d'une façon générale, les organes dérivant d'ébauches à potentialités limitées (gonades, oviductes, canaux mésonéphrotiques) suivent de façon beaucoup plus durable la ligne que leur trace leur constitution génétique, que les organes nés d'une ébauche neutre commune

(sinus uro-génital et organes génitaux externes) aisément modifiés par les sécrétions hormonales.

- La forme sous laquelle ces hormones sont administrées intervient aussi : la méthyltestostérone finement pulvérisée et dissoute, masculinise peu le foetus, alors qu'un cristal du même produit, beaucoup plus lentement résorbé, le masculinise fortement (64).

De même, l'androstérone, résorbée plus rapidement, doit être injectée le 16ème jour pour obtenir chez la rate le même effet que le propionate de testostérone injectée le 15ème jour (35). Mais il est vrai que BURRILL et GREENE trouvent qu'il faut, pour obtenir le même effet masculinisant, 5 milligrammes de propionate de testostérone, et 87,5 d'androstérone (9).

La 17 éthinyltestostérone, injectée sous forme huileuse dans les 13 premiers jours de la grossesse, manifeste encore une action androgénique à la fin de celle-ci chez le lapin; ceci étant dû, pour une grande part, à la lenteur de résorption de la suspension huileuse (57).

- La date du traitement intervient de façon importante : nous avons déjà vu à propos de la différenciation induite par le testicule foetal, l'existence d'une période critique; il est à peine besoin de dire que des androgènes ne peuvent agir sur des structures qu'avant leur disparition. Il est évident également que le sinus uro-génital ne peut se masculiniser qu'avant d'avoir acquis sa morphologie féminine définitive, les bourrelets génitaux se souder seulement avant d'être devenus grandes lèvres. La réversibilité des ébauches est donc limitée, dans le temps, à l'existence d'ébauches encore plastiques, avant la

période de différenciation visible (24, 64, 65, 78), variable pour chaque organe, mais qui, rappelons-le, est d'autant plus tardive que l'organe est plus bas situé. A dose égale, la masculinisation sera d'autant plus importante que le traitement sera plus précoce.

Une stimulation androgénique même vigoureuse, survenant après la différenciation complète, transformera le clitoris en un organe péniforme, mais pas en un pénis (59, 82).

Ces notions semblent rendre compte des différents degrés de masculinisation dans le P.H.F.

- L'influence du sexe génétique, bien que non démontrée, paraît vraisemblable. JOST (57) et BURNS (cité par JOST, 68) ont constaté une activité bien moins grande des androgènes chez les femelles que chez les mâles; cette différence persistant après castration, il semble bien s'agir d'une propriété génétique.

c) L'action des autres hormones sur le foetus féminin a été également étudiée.

Leur influence est restreinte dans le cadre que nous nous sommes fixé.

- Les oestrogènes, chez les mammifères, entraînent souvent des hémorragies mortelles (78).

Au niveau de l'ovaire, GREENE a constaté une inhibition de la capsule ovarienne ("ovaire nu") chez la ratte, identique à celle observée chez les femelles ayant reçu des androgènes (36).

Les canaux de Wolff persistaient chez les souris observés par RAYNAUD (87) et chez quelques-unes des rattes de GREENE (36).

Les canaux de Müller montraient une hypertrophie dans les deux espèces.

Le sinus uro-génital prolifère, mais sans se cloisonner, chez la souris et le mulot avec (87) ou sans (85) bourgeons prostatiques. Chez la ratte, au contraire, la formation du vagin inférieur est inhibée, le sinus uro-génital indivis, sans formation de prostate (36).

Chez l'opossum, les organes génitaux externes (MOORE, BURNES, cités par K. PONSE) montraient dans les deux sexes une hypertrophie du tubercule génital, mais sans morphologie masculine véritable.

Chez les foetus mâles, les oestrogènes ont une action féminisante sur le tractus sexuel; chez la femelle, ils ont une certaine action virilisante, sans qu'il y ait parallélisme entre la dose d'oestrogènes et l'effet masculinisant (à la différence des androgènes). Cet effet masculinisant serait dû, pour K. PONSE, à un dysfonctionnement hypophysaire, puis secondairement ovarien, entraînant la masculinisation périphérique.

Rappelons de plus les expériences de GALLIEN, où la voie d'introduction des oestrogènes fait varier l'effet : en injection, ils font apparaître 100 % de femelles; en solution dans l'eau d'élevage 100 % de mâles, chez les tétards.

Les variations des doses entraînent la modification des effets : WITSCHI, sur le tétard de grenouille, à dose moyenne, constate que l'oestradiol féminise à 100 %, alors qu'à haute dose, on obtient une forte majorité de mâles, WITSCHI, qui constate, à côté de la dépression du cortex ovarien, une importante hyperplasie cortico-surrénale, se demande si celle-ci joue un rôle.

- L'antagonisme androgènes-oestrogènes lors de l'administration simultanée de ces deux produits a également été étudié chez les rongeurs (78).

Les gonades, comme il est habituel, sont peu modifiées.

Les conduits uro-génitaux, raccourcis, sont de type plutôt mâle.

La partie inférieure du tractus, sinus uro-génital, tubercule génital, présente une masculinisation nette (on a vu que les ébauches uniques étaient plus sensibles à l'hormone mâle).

"En somme, il n'y a pas d'antagonisme des deux sortes d'hormones génitales là où il y a deux ébauches hétérologues distinctes, mais prévalence mâle quand il n'y a qu'un seul territoire sensible" (K. PONSE).

Au niveau des organes génitaux externes, il faut une proportion d'hormone femelle plus grande pour inhiber l'action de l'hormone mâle (GREENE, BURRILL et IVY).

- D'autres hormones furent également essayées :

• La progestérone que CLAUSEN (12), GREENE (37, 38) pensaient être androgénique chez le nouveau-né et l'adulte castré. En fait, les tentatives de virilisation de fœtus par progestérone ont échoué (COURRIER et BENNETE). Il est vraisemblable que les propriétés androgéniques que l'on avait pensé pouvoir attribuer à la progestérone étaient dues en fait à la présence de produits voisins, mais différents, de la progestérone, à laquelle ils se trouvaient mêlés au cours de la synthèse. Le Professeur JOST a bien voulu nous confirmer (68 bis)

que la progestérone pure cristallisée était dépourvue de tout effet androgénique, de même qu'à peu près toutes les préparations de progestérone commercialisées en France.

- La Prégneminolone a été étudiée avec les androgènes; si elle a des propriétés progestatives (inférieures il est vrai à celle de la progestérone), elle a en outre une puissante activité androgénique (17, 57).

- La désoxycorticostérone, lorsqu'elle est pure, est également dépourvue de propriétés virilisantes (68 bis). Il est probable également que c'était à des traces de produits parasites qu'étaient dus les effets masculinisants constatés (15).

°
° °

La portée de ces travaux, nombreux et précis, est considérable, en permettant de comprendre, non seulement le mécanisme de la détermination du P.H.F., mais encore, dans beaucoup de cas, d'en déceler la cause, et ceci, d'une façon presque certaine, tant sont grandes parfois les analogies entre les données de la clinique et les protocoles expérimentaux.

1957	GROSSMANN (cité par REILLY)	?	++					+	O	+			Progest.	120/f puis 240/f puis 320/f	Orale	18-28 28-34	
1957	GRUNWALDT	6m	15	+	+++	+	F	+	+	+	+	Prop. T Méthyl T	200 30	I.M. Orale	8 8-15	Voix devenue grave	
1957	HAYLES	7m	++		++	+	F	+				M.A.D.	25/f	Orale	20-36		
1957	ROGET	13a	40		+	+	F	+				Inconnu	?	?	?		
1958	BONGIOVANNI (cité par WILKINS)	?	++		++							M.A.D.	50/sem.	I.M.	10-32		
1958	GOLD	26j	20	+	+++	+	F	+				Méthyl T Prémardin	30/j 3,75/j	OS	7-14 7-14		
1958	JONES	12a	55		++												
1958	NELHAUS	7j	10		++	+		+	+	+	+	Méthyl T	20/j	Orale	3-18	Voix grave	
1958	NILSSON	++			++	+	F	+	+	+	+	M.A.D.	25/j	Orale	9-16		
1958	WILKINS 1.	Nais.	15	+	+++	+	F					Ethinyl T 170H Prog	200/j 50	Orale I.M.	4-20 4		
	2.	Nais.	18		++	+	F	+	+	+	+	Ethinyl T Progest.	50-200/j 20-50/j	Orale I.M.	4-32 15-17		
	3.	Nais.	13		++	+	F	+	+	+	+	d° d°	200/j 100/j	Orale I.M.	6-36 X4 à 8ès.		
	4.	Nais.	13		++	+	F					Ethinyl T 170H Prog	200/j 250/sem.	Orale I.M.	4-24 4-12		
	5.	4 ans 3/4	25		++	+	F					Ethinyl T Stilboes- tr.	100-80/j 40-120/j	Orale	4-36		
	6.	3 ans 2/12	20		++	+	F					Ethinyl T	30/j	Orale	8-24		
	7.	Nais.	15		++	+	F					Ethinyl T Ethin.oes- tr.	30/j 0,1/j	Orale Orale	10-36 10-36		

8.	23m	13	++	+	F			Ethinyl T Cortisone	40/j ?	Orale ?	6-32 ?
9.	Nais.	10	++	+	F			Ethinyl T Progest.	40/j 25/j	Orale I.M.	6-36 X7 vers 16è Début
10.	7a	25	0	+	F			Stilboest.	30/j	Orale	6-36 ?
11.	22m	18	0	+	F			Ethinyl T Stilboest.	? ?	Orale	5-36 5-36
12.	3 ans 10/12	13	0	+	F			Ethinyl T Stilboest.	40/j ?	Orale	5-36 5-36
13.	19m	18	++	+	F	+		Progest. Stilboest.	100/2j 100/j	I.M. Orale	9-11 10-36
14.	2 ans 10/12	22	0	+	F			Progest. Stilboest.	? ?	I.M.	? ?
15.	10m	20	++	+	F	+					
16.	Nais.	20	++	+	F	+					
17.	12ans 3/12	55	++	+	F	+					
REILLY 18.	?	++	0	+	F	+		Ethinyl T	120-320/j	Orale	18-36
FOXWORTHY 19. I	7sem.	++	0	+	F			Ethinyl T Ethinyl Oestr.	40/j 0,04/j	Orale "	0-16 0-16
20. II	2sem.	++	++	+	F			Progest. Méthyl T	25/j 10/j	I.M. Orale	4-7 7-35
BONGIOVANNI 21.	28		++	+	F			Ethinyl T	30/j 10/j	Orale "	15-21 21-36

pubienne de type masculin fut alors notée chez cette femme.

Deux mois plus tard, se développa une hyperthricose; la voix devint grave, une acnée apparut, le clitoris s'hypertrophie. On constata alors que la tumeur avait récidivé au niveau de l'ovaire gauche.

Le foetus, mort durant le travail (chez la mère s'était développé un syndrome de toxémie gravidique), présentait une hypertrophie clitoridienne évoquant un "phallus hypospade".

- Dans l'observation de BRETNALL, c'est au 2ème mois de la grossesse que l'on constata une glycosurie et au 4ème mois apparurent l'hyperthricose, l'acnée, l'hypertrophie du larynx et le développement du clitoris. L'enfant fut extrait par césarienne à la 37ème semaine, en même temps que la tumeur était extirpée. Les signes pathologiques régressèrent alors chez la mère.

L'enfant, de sexe féminin, était virilisé :

- clitoris très hypertrophié,
- à la base duquel s'ouvrait le sinus uro-génital, les grandes lèvres étant fusionnées presque complètement,
- au 4ème jour, un écoulement sanglant par l'orifice venait témoigner de l'existence d'un vagin et d'un utérus.

C'est avec prudence que BRETNALL suggère que la masculinisation du foetus pouvait être due aux androgènes sécrétés par la tumeur.

Ce que l'on sait maintenant du mécanisme endocrinien de la différenciation sexuelle permet d'admettre pleinement cette manière de voir.

L'arrhénoblastome secrète des androgènes en quantité suffisante pour viriliser la mère (encore que, même dans les cas d'arrhénoblastomes

virilisants, les 17 cétostéroïdes urinaires puissent ne pas être augmentés) et est donc susceptible de masculiniser le fœtus.

De plus, ici, la chronologie des faits rend compte des différences de virilisation entre les deux fœtus.

Dans le cas de XAVIER, où la virilisation maternelle n'était devenue patente qu'au 5ème mois, il n'existait qu'une hypertrophie clitoridienne, le sinus uro-génital ayant évolué normalement (fin de la 16ème semaine).

Dans celui de BRETNALL, où les signes de virilisation étaient apparus beaucoup plus tôt, le fœtus était aussi beaucoup plus fortement virilisé.

Ces deux observations sont les premières dans lesquelles on trouve un facteur étiologique à l'origine d'un P.H.F. Depuis, d'autres cas, quasi expérimentaux, sont venus confirmer les résultats des recherches des biologistes.

B/ Hormonothérapie virilisante pendant la grossesse

Nous en avons trouvé 29 cas, outre le cas inédit rapporté ici. La première observation de ce genre date de 1953 (ZANDER et MULLER, 104). A ces 29 cas publiés, il faut ajouter 11 cas non rapportés récents, cités par WILKINS (100).

Les hormones utilisées furent nombreuses.

- Ethinyltestostérone (= prégnéninolone = 16 fois, donnée per os à des doses allant de 30 à 320 mgr par jour durant des périodes de 6 à 32 semaines. Les doses totales reçues furent parfois considérables, plus de vingt deux grammes pour le cas N° 1 de WILKINS (100).

Ce corps de synthèse a une activité progestative complète et peut remplacer complètement le corps jaune pour le maintien de la gestation. Il a sur la progestérone l'avantage d'être utilisable per os (17); aussi était-il utilisé 14 fois pour parer à une menace d'avortement ou en raison d'antécédents d'avortements itératifs.

Mais la prégnéninolone possède aussi une activité androgénique (14), d'action moins rapide, il est vrai, que les autres androgènes (56), de puissance également plus faible, évaluée à 7 % de celle de la testostérone sur la prostate et les vésicules séminales du rat castré (cité par WILKINS, 100).

Expérimentalement, la prégnéninolone s'est montrée capable de viriliser le fœtus femelle (17, 56, 57) et aussi la mère (56), ce qui n'a été le cas dans aucune observation avec cette hormone à la différence d'autres. Dans le cas 12 de WILKINS (100), l'hirsutisme maternel existait avant la grossesse qui ne l'a pas aggravé.

Chez les fœtus dont la mère avait reçu de la prégnéninolone, ce sont ceux qui en ont reçu les plus hautes doses (cas 1, 2, 3 de WILKINS) qui étaient les plus masculinisés. Ceux-ci avaient également été traités précocement (dès la 4ème ou 6ème semaine). Le sujet du cas 18 de WILKINS avait reçu de très grosses doses (de 120 à 320 mgr par jour), mais seulement de la 18ème à la 36ème semaine de la grossesse : il montrait seulement une hypertrophie du clitoris.

Ces notions chronologiques concordent parfaitement avec ce que nous savons des périodes de réceptivité étagées durant la vie foetale : pour le viriliser, il faut que l'androgène atteigne le fœtus :

- au moins dès la 8ème semaine, au moment où commence la différenciation sexuelle,
- avant la 10-12ème, pour faire persister les canaux de Wolff,
- avant la 14ème, pour masculiniser le sinus uro-génital et les organes génitaux externes,
- le clitoris pouvant s'hypertrophier même après la naissance : il garde ses possibilités de croissance, mais non de développement en un pénis avec urètre (entre la 14ème et 15ème semaine).

Aucun des cas de P.H.F. ne possède de structures wolffiennes, même ceux qui ont fait l'objet d'un traitement androgénique précoce. Mais on a vu la moindre réceptivité de ces canaux chez la femelle aux androgènes (57, 68). Chez la lapine, JOST a constaté que la prégéninolone n'entraînait qu'une persistance partielle des canaux de Wolff, alors qu'ils persistent complètement sous l'effet du propionate de testostérone et de la méthyltestostérone ; mais les organes génitaux externes sont tout aussi masculinisés qu'avec ces derniers androgènes.

Rappelons de plus que les doses utilisées en expérimentation (plusieurs centaines de milligrammes chez la lapine - 58 -, 70 mgr par jour pendant 19 jours - 17 -) sont beaucoup plus importantes que celles jamais utilisées en thérapeutique humaine.

La prégéninolone paraît donc pouvoir être retenue comme facteur de virilisation dans ces cas ; et, bien avant la publication des observations de WILKINS et collaborateurs, en 1942, COURRIER et JOST concluaient leur étude en écrivant : "Il est possible que l'emploi thérapeutique de la prégéninolone, dans les cas de menace d'avortement chez la femme, ne soit pas sans danger" (17).

- 16 fois, l'hormone administrée était la Méthyltestostérone,

utilisée par os à la dose de 20 à 50 mgr par jour, le traitement ayant commencé au plus tard à la 8ème semaine et ayant été poursuivi au moins jus u'à la 12ème.

Les raisons de cette thérapeutique étaient : 2 fois les antécédents d'avortements, 1 fois un prurit (50), 1 alopecie (45), des vomissements gravidiques (42), une ostéoporose (32).

Dans un cas (50), la dose avait été faible (4 milligrammes par jour) et le traitement très tardif : de la 52ème la 30ème semaine. L'enfant était peu virilisé : seul le clitoris était hypertrophié. Mais il est tout aussi probable que la virilisation soit à imputer à l'énanthate de testostérone injecté à partir du 4ème mois.

Cette hormone de synthèse, proche de la testostérone chimiquement, est d'une part active oralement, d'autre part douée d'une activité progestative complète (57, 50) mais également masculinisante. Au même titre que le propionate de testostérone (31), elle s'est montrée capable de masculiniser les foetus féminins de lapin et de taupe (JOST, GODET).

3 fois, la méthystestostérone fut utilisée seule (32, 45, 72), 3 fois associée à du propionate de testostérone (42), à de l'énanthate de testostérone (50), à de la progestérone (cas 20 de ILKINS, (100), Dans le cas de GOLD (32), où la dose de 30 milligrammes par jour avait été administrée quotidiennement de la 7ème à la 14ème semaine, la virilisation était très importante, avec urètre pénien fonctionnel et fusion complète des grandes lèvres.

(Dans les autres cas, il est difficile d'attribuer la masculinisation plutôt à la méthyltestostérone qu'au propionate de testostérone ou à l'énanthate de testostérone administrés à des dates où tous ces androgènes pouvaient théoriquement agir).

- Le méthylandrosténodiol a été administré à 3 des mères des enfants virilisés;

. Une fois, pour asthénie avec hypotension (WILKINS citant un cas non publié de BONGIOVANNI), pour vomissements dans le cas de NILSSON (73), et pour un sarcome du sein dans celui de ZANDER et MULLER (104).

Il est à remarquer que, dans le cas de ZANDER, l'hormone avait été administrée après la date de différenciation des organes génitaux externes : seule existait une hypertrophie du clitoris, alors que dans le cas de NILSSON, où le traitement avait eu lieu entre la 9ème et la 16ème semaine, il existait un sinus uro-génital en plus de l'hypertrophie clitoridienne.

Cette hormone de synthèse, réputée non virilisante (34, 37, 69) a, en réalité, une activité androgénique, à haute dose : 50 mgr par kg chez le rat , mais se montre virilisante pour l'enfant au-dessus de 20 mgr par jour (GORDAN et collaborateurs, 34).

ABT, l'utilisant chez le rat albinos, obtient, dans le premier tiers de la gestation, un avortement hémorragique, des effets masculinisants étant observés si l'hormone est administrée au cours du troisième tiers (1).

JOST, chez le rat, administre par voie sous-cutanée, de 10 à 50 mgr de dipropionate de Méthylandrosténodiol, du 16ème au 20ème jour, à des femmes gravides, et obtient une action masculinisante des foetus féminins proportionnels aux doses utilisées, et conclut : "Il est donc certain que le dipropionate de méthylandrostenediol est capable de masculiniser les foetus femelles de rat, bien qu'il en faille sans doute plus que de propionate de testostérone pour obtenir quantitativement les mêmes effets. Ce résultat expérimental... apporte aux cliniciens une nouvelle raison de proscrire l'usage des androgènes dans le traitement d'une femme enceinte" (63).

Un résultat différent est observé par VAN DEKERCKHOVE : une grossesse survient chez une femme de 26 ans en cours de traitement par le méthylandrostenediol pour cancer du sein, Le traitement est poursuivi à des doses croissantes (de 150 mgr pendant le premier mois, elle arrivera à recevoir 2000 mgr dans le 9ème, soit 6850 mgr en tout). Au terme de la grossesse, naît une fille aux organes génitaux normaux (95). Ces résultats pouvaient faire douter de la responsabilité du méthylandrostenediol dans les cas rapportés, puisque les conditions de date et apparemment, de doses, étaient respectées.

On peut cependant demander, avec HOFFMANN, si des facteurs individuels n'interviennent pas dans la régulation métaboliques chez la mère, ou aussi, si les doses faibles du début n'avait pas pu entraîner une certaine résistance chez le fœtus (50). Semblable mithridatisation du fœtus vis à vis des androgènes n'a cependant jamais été étudiée.

- Le progestérone a été utilisé 8 fois chez la mère des enfants virilisés pendant la grossesse. 5 fois, elle était associée à un androgène (Ethinyltestostérone, méthyltestostérone, testostérone). 3 fois elle était employée seule (88 : cas de GROSSMANN, rapporté par REILLY, et 100 : cas 13 et 14).

Nous avons vu, au chapitre d'embryologie expérimentale, que des biologistes avaient trouvé une activité androgénique à la progestérone (BENOIT, CLAUSEN, GREENE), mais que la progestérone pure en était totalement dépourvue, de même que les produits commercialisés en France sous ce nom (68 bis).

Que penser des cas étrangers rapportés ? Contenaient-ils des traces d'androgènes parasites ? Ou bien faut-il admettre, avec WILKINS, que les mères traitées par la progestérone, qui ont mis au monde une fille virilisée, présentaient une anomalie du métabolisme des stéroïdes ?



BONGIOVANNI a montré (99) que la progestérone intervenait comme précurseur de l'hydrocortisone, et que, chez les enfants porteurs d'hyperplasie surrénale congénitale, le défaut de 21-hydroxylase déviait ce métabolisme vers la formation d'androgènes. Ce défaut enzymatique s'extériorise chez les enfants homozygotes. Les mères représentent-elles les porteurs hétérozygotes, dont la fréquence serait de 1/125 dans la population, et chez lesquelles la tare se révélerait par cette anomalie métabolique limitée ? D'autres investigations sont évidemment nécessaires pour confirmer cette ingénieuse hypothèse. Signalons qu'aucune observation de P.H.F. ne signale de cas d'hyperplasie surrénale congénitale parmi les cousins des filles virilisées (étant donné le faible nombre de celles-ci, cet argument n'a évidemment qu'une portée restreinte).

- La 17-hydroxyprogestérone, sous forme de caproate, avait été utilisée deux fois, associée dans les deux cas à de l'Ethinyltestostérone (cas 1 et 4 de WILKINS).

Les propriétés androgéniques de cette hormone seraient nulles après administration parentérale, mais nettes par os chez le poulet (DORFMAN, cité par WITSCHI, 102). Elle était administrée par voie intramusculaire dans les deux cas.

- La testostérone, le propionate et l'œnanthate de testostérone ont été utilisés chacun une fois. Leur action virilisante est bien connue et suffisamment prouvée par l'expérimentation animale chez le fœtus (8, 12, 18, 38, 57, 60, 87). L'œnanthate vient en tête pour le pouvoir androgénique parmi les sels de testostérone (3). Son action particulièrement intense et étalée après une injection intramusculaire (3 ou 4 semaines) est supérieure à celle de la testostérone (50).

Dans le cas inédit que nous rapportons, la mère de l'enfant avait reçu de la testostérone à la 4ème semaine, c'est à dire avant la différenciation du

tractus sexuel, et de la progestérone à la 16ème c'est à dire à la fin de cette évolution. Ces hormones ont-elles été responsables ? Théoriquement, non, puisqu'elles ne sont intervenues qu'en dehors de la période critique. Cependant, les documents manquent au sujet de l'étude expérimentale des androgènes injectés très précocement durant la grossesse, puisqu'ils entraînent très souvent un avortement (JOST). Nous ne saurions conclure sans hésiter et versons la pièce au dossier du problème du P.H.F.

- Les oestrogènes, Stilboestrol, dithylstilsoestrol, oestradiol et son valérianate, ont été administrés 13 fois en même temps que des androgènes : ils n'ont pas empêché l'effet virilisant de ceux-ci. L'expérimentation nous avait déjà montré l'impossibilité de freiner l'action virilisante des androgènes sur le fœtus par l'administration simultanée d'hormones femelles (K. PONSE, GREENE, BURRILL et IVY).

De plus, les oestrogènes ne subissent-ils pas dans l'organisme des transformations avec production de métabolites intermédiaires à activité androgénique possible ? En fait, si la conversion de testostérone marquée, en oestrogène, a été prouvée (47), l'inverse reste purement hypothétique.

o

o o

La lecture des cas étudiés semble donc bien confirmer les résultats de l'expérimentation animale. Il faut, bien entendu, être très circonspect pour appliquer à l'homme les résultats d'une expérimentation chez les rongeurs. On a vu à ce propos les différences existant entre les différentes espèces (60). Un autre exemple est fourni par la prégéninolone qui se montre chez le fœtus de lapin beaucoup moins active que la testostérone au niveau des canaux de Wolff, mais qui est beaucoup plus masculinisante que ce deuxième corps sur les gonades des têtards de grenouille (65).

De plus, à l'intérieur d'une même espèce, l'activité androgénique constatée chez l'adulte peut ne pas être retrouvée chez le fœtus : chez le rat adulte castré, le dipropionate d'androstenediol est beaucoup plus fortement virilisant que le même sel de méthylandrostenediol ; mais, injectés à la femelle gravide, ces deux corps entraînent chez le fœtus exactement des effets inverses : le dipropionate de méthylandrostenediol masculinisé intensément les fœtus femelles, alors que le dipropionate d'androstenediol ne les modifie pratiquement pas (65).

"Effects produced in one species are not necessarily similar to those produced in another, and the only way to be certain of the effect in the human is to study the human. The following investigations were consequently undertaken" (DAVIS et POTTER, 26).

Ces deux auteurs injectèrent donc à des dates variables, entre la 6ème et la 15ème semaine de la gestation, à 15 femmes ayant une grossesse normale :

- du diéthylstilboestrol (à 10)
- de la progestérone (à 5)
- du propionate de testostérone (à 2).

Aucune ne montra d'anomalie de l'excrétion du prégnandiol. Des 7 fœtus examinés, un seul était du sexe féminin, et né d'une mère qui avait reçu du Stilboestrol. Si bien que cette audacieuse expérience n'apporte rien de nouveau.

La mère de l'enfant cité au cas 13 de WILKINS avait auparavant donné le jour à une fille normale, bien qu'ayant reçu 10 mgr d'éthinyltestostéroïde de la 7ème à la 16ème semaine de la grossesse.



En fait, si les corrélations entre le traitement androgénique reçu par la mère et la virilisation du fœtus peuvent être tenues pour acquises, plusieurs questions restent en suspens :

- 1) Pourquoi, parmi toutes les mères qui reçoivent des substances androgéniques, certaines seulement mettent au monde des filles masculinisées ?

Toutes questions de doses et de dates mises à part, on ne peut guère faire que des hypothèses :

- La perméabilité du placenta est-elle en cause ?

On sait les difficultés de l'étude de la perméabilité placentaire aux hormones (ROSA, 91), du fait de sa variabilité d'une espèce à l'autre, des difficultés de l'étude du fœtus in utero, de l'existence de ses sécrétions endocriniennes propres, de la possibilité du passage des hormones dans les deux sens, des réserves qu'il faut faire sur les dosages réalisés dans le sang du cordon.

Et, s'il semble établi que les oestrogènes franchissent la barrière placentaire, que la progestérone ne la traverse qu'en faible quantité, ce sont surtout les expériences de virilisation des fœtus d'animaux qui ont servi d'argument à ROSA pour admettre que les androgènes franchissaient le placenta.

- l'état hormonal de la mère et de ses possibilités métaboliques intervient-il, comme le suggère WILKINS ?

Rappelons que 17 fois sur les 29 cas, la mère présentait des antécédents d'avortement (5 dans le cas de GROSSMANN), ce qui peut d'ailleurs aussi bien faire soupçonner une anomalie fonctionnelle placentaire qu'un trouble hormonal maternel. Ces faits peuvent faire penser que l'hormonothérapie progestative n'a fait que permettre la naissance d'un enfant malformé par ailleurs sans elle vouée à l'avortement. En fait, trois de ces mères ont mis au monde ultérieurement une fille normale

ou plusieurs, sans hormonothérapie durant la gravidité. Cet argument, pour limité qu'il soit, mérite considération. Mais tous les androgènes utilisés ne possèdent pas d'action progestative.

- Est-ce au contraire chez le fœtus qu'il faut rechercher une susceptibilité particulière ?

"Il faudrait étudier la pathologie de la réceptivité des organes, mais il n'existe guère de données expérimentales à ce sujet" (JOST).

- L'âge de la mère est également un facteur à considérer. Nous n'avons à son sujet que des données que dans 8 cas, ce qui est trop peu pour conclure. Néanmoins, la moyenne d'âge de ces 8 mères est assez élevée (30, 75 ans), alors que l'on sait que l'âge moyen des mères à la naissance, dans les pays occidentaux, est de 25, 90 ans pour les années 1947-1950. Or, on sait que l'âge de la mère est un des facteurs les plus nets jouant dans l'apparition des malformations (TURPIN). Mais, répétons-le, nos documents sont trop peu nombreux.

o

Un point qui reste encore à élucider, c'est la fréquence actuellement croissante des cas de P.H.F. après hormonothérapie maternelle, alors que les hormones progestatives sont largement utilisées depuis une quinzaine d'années (100). Ces cas étaient-ils autrefois méconnus, ou plutôt aucune publicité n'était elle donnée à ces cas de maladies iatrogènes".

o

L'intervention des androgènes d'origine exogène paraît donc très probable dans 29 des 42 cas de P.H.F. "pur", soit les 2/3 (plus, dans deux cas, celle d'hormones androgènes secrétées par une tumeur maternelle).

c. Il existe donc 11 cas de P.H.F. "pur" à l'origine desquels on ne retrouve ni tumeur virilisante, ni injection hormonale à la mère pendant la gestation.

Il est à noter que, deux fois, la mère, en dehors de toute thérapeutique, avait présenté des signes de virilisation réduits à une simple acnée dans le cas 16 de WILKINS, mais l'histoire de la mère rapportée sous le numéro 17 est beaucoup plus suggestive : au cours de cette première grossesse, la mère avait accusé une prise de poids excessive (74 livres), à partir du 2ème mois, sa voix devint grave, la barbe se mit à pousser. Le nouveau-né, fille, présentait une hypertrophie clitoridienne et un sinus uro-génital. Les 7 grossesses suivantes se terminèrent par des avortements (3 fois le foetus était du sexe masculin ; il n'a pu être examiné dans les autres cas). A chaque grossesse, le visage devenait lunaire, mais la voix ne changeait pas. A la 9ème grossesse, aucune anomalie n'apparut chez la mère qui mit, cette fois, au monde une fille normale.

S'agissait-il chez ces mères d'une anomalie métabolique des stéroïdes placentaires ? A part la mère rapportée dans l'observation 17 de WILKINS, aucune de ces femmes n'est signalée avoir avorté avant ou après cette grossesse.

S'agissait-il d'une hyperactivité cortico-surrénale ? On sait (COURRIER, 20) que, durant la grossesse, l'excrétion des glucocorticoïdes est fortement augmentée. De plus, COURRIER cite les travaux de WITSCHI et CHANG sur les têtards de grenouille, montrant que la cortisone inhibe dans cette espèce le développement du cortex ovarien au profit de la médulla.

Mais nous sommes loin des mammifères placentaires.

Cependant, au cours de la grossesse, si le taux d'élimination des glucocorticoïdes s'élève, celui des androgènes n'augmente pas, ou même s'abaisse (19).

Mais l'urine livre seulement les termes ultimes du métabolisme et ne révèle souvent

qu'un bien pâle reflet de l'activité endocrinienne" (COURRIER).

Le foetus est-il soumis à des androgènes d'origine ovarienne pendant la grossesse, puisque l'on observe durant celle-ci, parfois des signes de virilisme et que se produisent des ilots d'hyperplasie des cellules thécales ? (LICHTWITZ, 1967).

Faut-il chercher chez le foetus lui-même la cause de sa masculinisation ?

Il n'existe aucun cas connu d'arrhenoblastome chez le foetus et, de toute manière, le P.H.F. ne s'accompagne pas de signes de virilisation progressive après la naissance.

L'hyperplasie surrénale transitoire du foetus durant la grossesse reste une explication aussi hypothétique (57, 68, 91) que la supposition d'une activité androgénique d'origine ovarienne (60, 90).

Ce qui est sûr, c'est que ces enfants ont été soumis durant la vie fœtale à une action androgène, plus ou moins importante, plus ou moins importante, plus ou moins précoce, et qui a été temporaire. Quant à la nature de ce stimulus virilisant, il reste pour l'instant entièrement hypothétique.

II - ETIOLOGIE DES CAS DE PSEUDO-HERMAPHRODISME FEMININ AVEC ANOMALIES COMPLEXES

Dans aucun de ces 19 cas, la mère ne fut l'objet d'un traitement virilisant pendant la grossesse. Il semble s'agir d'un groupe très particulier, qui doit connaître une étiologie précise, étant donné :

- le caractère assez monomorphe des anomalies associées au P.H.F.
- l'absence de facteurs virilisants décelables
- l'absence habituelle de semblables anomalies au cours de l'hyperplasie surrénale congénitale.

= La possibilité de l'intervention de facteurs locaux ne peut être exclue : la malade de PERLOFF avait une vraie jumelle normale, ce qui plaide contre une simple intervention hormonale (77), encore que nous ayons vu que des faits de cet ordre étaient observés dans l'expérimentation (83).

= HOWARD et HINMAN citent à propos de leurs cas l'opinion de BLUM et GRUBENMANN, qui pensent que le trouble initial est un ralentissement de la croissance vers le bas et de la fusion des canaux de Müller. Ce retard lèverait une influence inhibitrice sur la pars phallica du sinus uro-génital, lui permettant de se masculiniser. Mais ce trouble invoqué, des "organiseurs", demanderait à être confirmé.

Sans revenir sur le facteur virilisant possible, entièrement hypothétique, on doit faire remarquer que la cause de perturbation a dû se faire sentir pendant une durée assez prolongée, puisque le rein définitif commence à se différencier au début du deuxième mois, et on a vu qu'il pouvait être altéré dans ces cas, fusionné (88), atrophique (51, 75) ou absent (39).

Nous n'avons pas vu signalées semblables anomalies dans les rapports des expérimentateurs, au cours des essais de virilisation des foetus femelles par les androgènes. Il semble qu'il faille chercher ailleurs la cause de ces malformations régionales :

- la clinique ne permet pas d'incriminer les viroses (6).

- l'expérimentation fournit des exemples de malformations se rapprochant de celles décrites au cours du P.H.F. "complexe", mais jamais un cas semblable n'a été réalisé au complet :

- RUSSEL, irradiant aux rayons X des souris gestantes entre 6 1/2 et 8 1/2 jours, observe :

- . des imperforations anales
- . des urétéro-hydronéphroses
- . et, dans un cas, un phallus hyperspade avec persistance du cloaque :
mais il s'agissait d'un foetus mâle, avec des testicules normaux.

- De même, les tentatives d'induction de malformations foetales après action de
 - . carence en Ribeflavine sur la souris (H. KALTER)
 - . alkylants administrés au rat (M.C. MURPHY)
 - . jeûne, insuline, acide méthylfolique (M.K. RUNNER) n'ont jamais déterminé

de P.H.F.

- Des malformations urinaires : urétérohydronéphroses, ont été entraînées par l'administration d'un excès de vitamine A chez la ratte gravide ; ces altérations étaient maxima quand l'administration de vitamine A avait lieu du 8ème au 10ème jour, et étaient plus importantes chez les femelles que chez les mâles (GIROUD et collaborateurs, 29, 30). Mais aucun cas de pseudo-hermaphrodisme associé ne fut observé.

- WILSON et WARKANY (101) obtinrent, par carence en vitamine A, des anomalies plus complètes :

- des reins : en fer à cheval, mal posés, aux bassinets et aux calices dépourvus de lumière,

- des conduits génitaux : avec tendance, dans les deux sexes, à la persistance des deux paires de canaux, et, chez les femelles, très souvent un arrêt du développement des canaux de Müller interrompus à distance du sinus uro-génital, ce qui laisse présager une absence ou un défaut de formation ultérieure de l'utérus ou au moins sa duplication.

- Au niveau du sinus uro-génital, ils ont obtenu des abouchements urétéraux ectopiques, une absence de développement vaginal, un arrêt de développement de la

The first part of the paper is devoted to a general discussion of the problem of the origin of life. It is shown that the problem is one of the most important and most difficult in the history of science. The second part of the paper is devoted to a detailed discussion of the problem of the origin of life. It is shown that the problem is one of the most important and most difficult in the history of science. The third part of the paper is devoted to a detailed discussion of the problem of the origin of life. It is shown that the problem is one of the most important and most difficult in the history of science. The fourth part of the paper is devoted to a detailed discussion of the problem of the origin of life. It is shown that the problem is one of the most important and most difficult in the history of science. The fifth part of the paper is devoted to a detailed discussion of the problem of the origin of life. It is shown that the problem is one of the most important and most difficult in the history of science. The sixth part of the paper is devoted to a detailed discussion of the problem of the origin of life. It is shown that the problem is one of the most important and most difficult in the history of science. The seventh part of the paper is devoted to a detailed discussion of the problem of the origin of life. It is shown that the problem is one of the most important and most difficult in the history of science. The eighth part of the paper is devoted to a detailed discussion of the problem of the origin of life. It is shown that the problem is one of the most important and most difficult in the history of science. The ninth part of the paper is devoted to a detailed discussion of the problem of the origin of life. It is shown that the problem is one of the most important and most difficult in the history of science. The tenth part of the paper is devoted to a detailed discussion of the problem of the origin of life. It is shown that the problem is one of the most important and most difficult in the history of science.

portion inférieure de l'urètre.

Ces résultats expérimentaux se rapprochent donc assez des anomalies du P.H.F. Mais toutes ces anomalies sont le fait d'hypoplasie, de paraplasie ou d'aplasie, et ne donnent jamais d'hypertrophie du clitoris, qui est un signe essentiel de virilisation.

Par quel mécanisme agit l'avitaminose A ?

- par insuffisance de la fonction placentaire ?
- par retentissement foetal d'un trouble métabolique déterminé chez la mère ?
- ou directement au niveau du foetus ?

par l'intermédiaire de l'ovaire, par exemple.

Pour JOST et pour RAYNAUD, l'avitaminose A lèserait probablement le testicule foetal et entraînerait ainsi des troubles de l'organe-genèse (71. Dans la discussion qui suit la communication de MCORE).

- JOST (64) réussit à supprimer les formations müllériennes, non sans obtenir d'effets virilisants chez des foetus de lapin femelles, par injection intrapéritonéale d'alcool benzylique. Ce produit, qui lèse le cortex ovarien et hypertrophie la médulla, agirait sur les voies génitales femelles en faisant apparaître dans la gonade un pouvoir inhibiteur des formations müllériennes, mais non androgénique.

Ces expériences apportent donc quelques analogies avec les cas cliniques qui nous occupent, mais n'en éclairent qu'imparfaitement la cause. Elles semblent devoir être poursuivies.

o

On peut également se demander si, dans ces cas inexpliqués de P.H.F. sans facteur virilisant décelable, un facteur génétique ne pouvait être en cause.

On sait que, chez la *Drosophile* (78), du fait de la non-disjonction des chromosomes X au moment de la méiose, il peut exister des ovules XX donnant après fécondation des sujets XXY, exceptionnelles femelles à Y, d'ailleurs non masculinisées (ce qui prouve que le chromosome Y intervient beaucoup moins dans le déterminisme des caractères sexuels que l'équilibre entre le nombre des X et celui des autosomes).

L'étude directe des chromosomes humains, longtemps entravée par des difficultés techniques (53), est entrée dans la voie des réalisations. Le procédé utilisé dérive de la méthode des cultures de tissu in vitro, inaugurée voilà un demi-siècle environ, par le Français Alexis CARREL.

Dans le laboratoire de notre Maître, le Professeur TURPIN, ses élèves, Jérôme LE JEUNE et Marthe GAUTIER, au cours de ces deux dernières années, ont mis au point une technique qui se distingue par différentes particularités des procédés utilisés dans d'autres laboratoires.

Grâce à cette technique, ces auteurs ont pu vérifier sur des fibroblastes normaux se prêtant à l'étude des caryotypes (garnitures chromosomiques) à la prophase ou à la métaphase, le nombre de 46 chromosomes trouvés par TJIO et LEVAN (1956).

L'une des premières études qu'ils ont faites d'un sujet anormal concernait précisément un pseudo-hermaphrodite masculin. Ils ont constaté, en juillet 1958, que le caryotype de ce sujet anormal comportait 47 chromosomes (94, b). Cette observation, isolée, n'a pas été publiée.

En janvier 1959, ces mêmes auteurs (J. LEJEUNE, M. GAUTIER et R. TURPIN) ont annoncé à l'Académie des Sciences (94, c) qu'ils avaient découvert la première aberration chromosomique compatible avec la vie et même la reproduction : chez 4 sujets mongoliens, en effet, ils avaient constaté la présence de 47 chromosomes et

identifié ce 47ème chromosome : en V, télacentrique, avec un petit bras hétérochromatique (Vh).

Quelques jours après cette communication sur un cas de trisomie humaine, Patricia A. JACOBS et J.A. STRONG, dans une Note de "Nature", laissaient entendre qu'un cas d'intersexualité humaine relevait peut-être d'une détermination sexuelle XXY, mais sans pouvoir l'affirmer (58).

Depuis lors, R. TURPIN, J. LEJEUNE et M. GAUTIER ont publié les résultats, tous concordants, de l'étude génotypique de 11 mongoliens (94, d) (7 garçons et 4 filles). Leurs résultats ont été confirmés, en particulier par P.A. JACOBS, par BOECK (Upsala) et par FORD à l'occasion d'un syndrome de Klinefelter chez un mongolien. Chez ce dernier malade, le caryotype aurait mis en évidence 48 chromosomes, ce qui n'est pas surprenant, puisque ce sujet mongolien était déjà doté du chromosome Vh identifié par les chercheurs français.

Une voie nouvelle est donc ouverte, sans aucun doute permettra-t-elle de fructueuses découvertes.

Cependant, quelle que soit la formule chromosomique, l'expérimentation sur le fœtus a montré que, dans la détermination somatique du sexe, l'équipement hormonal durant la vie embryonnaire jouait un rôle prépondérant, sinon unique, sur la flexion dans un sens ou l'autre des voies génitales embryonnaires. Peut-être une anomalie génétique peut-elle sensibiliser le fœtus aux actions extérieures ?

C O N C L U S I O N S

Bien des lacunes persistent dans notre compréhension du pseudo-hermaphrodisme féminin.

Les études expérimentales ont cependant prouvé un fait : c'est que la masculinisation d'un foetus réclame l'intervention active d'un facteur virilisant : la défaillance d'un des mécanismes (génétique, hormonal) qui président à la différenciation sexuelle n'atteint jamais ce but.

Chez le foetus mâle normal, c'est le testicule foetal qui est responsable de la masculinisation. Les hormones androgènes extraites chez l'adulte ou produites par synthèse ne le remplacent que très incomplètement. Le même testicule foetal greffé à un foetus féminin est capable de le masculiniser. Des androgènes administrés à date opportune à un foetus féminin n'en feront pas un mâle, mais, chez les mammifères placentaires, une femelle aux organes génitaux internes féminins, avec en plus des reliquats wolffiens, et des organes génitaux externes mâles un pseudo-hermaphrodite féminin.

L'expérimentation a été jusqu'à ce jour incapable de reproduire un cas authentique de P.H.F. du type "complexe" : il est probable qu'à côté du facteur hormonal androgène, interviennent d'autres facteurs tératogènes.

A l'origine des 2/3 des cas de P.H.F. "pur", dont il faut souligner la fréquence croissante, on retrouve l'administration d'hormones à propriétés androgéniques à la mère durant la grossesse. Ces faits reproduisent fidèlement chez l'homme les protocoles expérimentaux des biologistes. On est cependant obligé de reconnaître que, des nombreuses femmes soumises à une hormonothérapie virilisante pendant la grossesse, un petit nombre seulement accouche de filles virilisées. Les

raisons de l'inconstance de l'action de ces hormones sur le foetus restent pour la plupart hypothétiques, pouvant tenir à la mère, au placenta ou au foetus lui-même.

Si des inconnues demeurent nombreuses sur le plan scientifique, sur le plan pratique, on ne saurait négliger l'importance de ces faits. Le scepticisme, toujours légitime quand il s'agit de transposer à l'Homme des données recueillies sur l'animal, doit être, dans le cas présent, nuancé d'une grande prudence. Des biologistes (JOST, RAYNAUD, GREENE), des cliniciens (GOLD, GRUNWALDT, HOFFMANN, KAUFMANN, ZANDER, WILKINS) conseillent de n'user qu'en cas de force majeure des androgènes chez la Femme enceinte, et dans ce cas d'utiliser la dose la plus faible possible, le moins longtemps possible, le plus tard possible (17, 32, 42, 50, 59, 69, 100, 104).

Le médecin ne saurait négliger de suivre ces conseils, s'il est vrai que son premier souci doit être, d'abord, de ne pas nuire.

Vu, le Doyen :

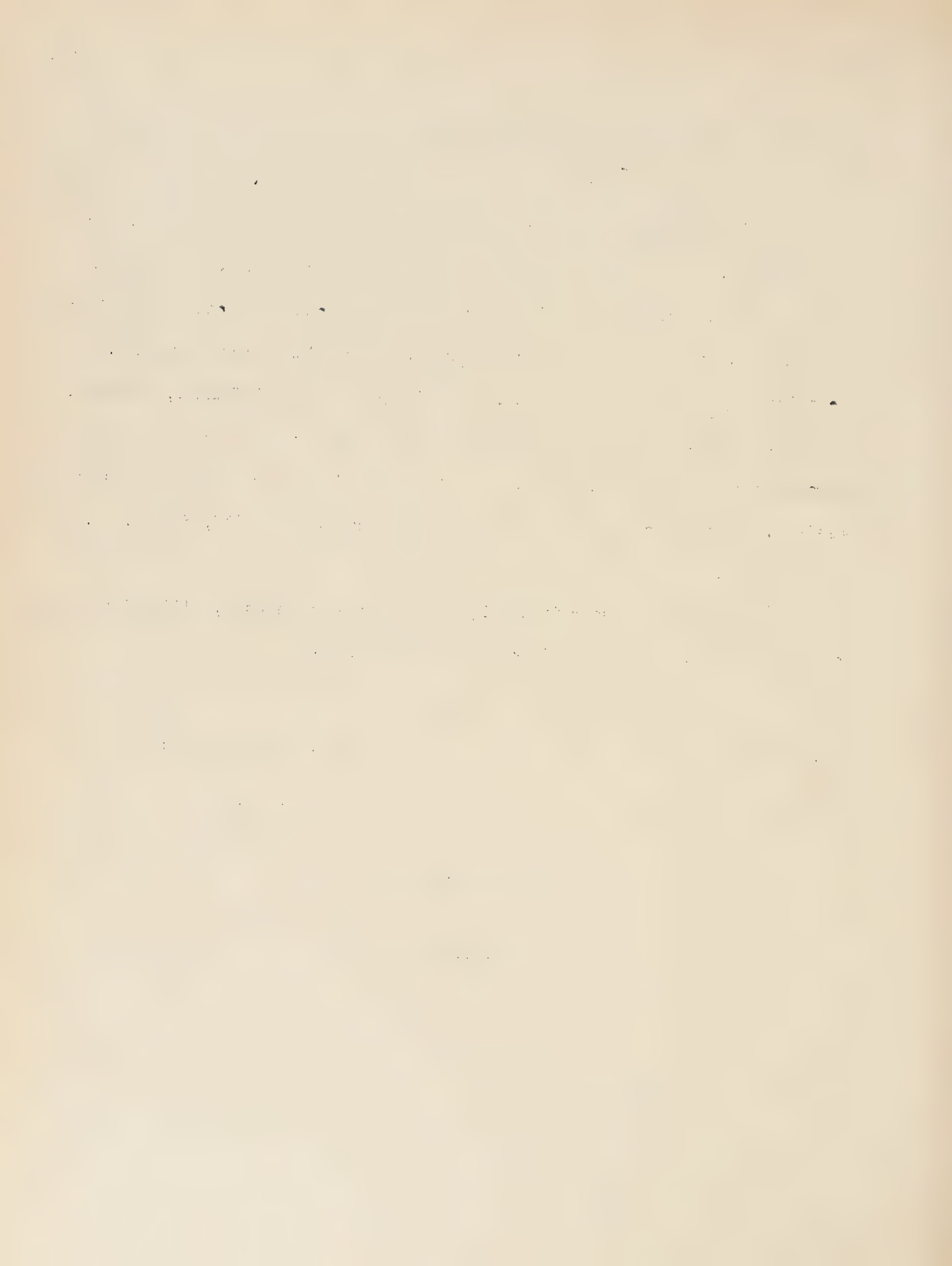
BINET

Vu, le Président :

R. TURPIN

Vu, le Recteur :

SARRAILH



B I B L I O G R A P H I E

- 1 - ABT K.R. Die Beeinflussung des ovariellen Zyklus, der Fertilität, und der Embryonalentwicklung durch Methylandrostemedial in Tierversuch.
(Geb. u. Frauenhkl., 13, 52, 57, 1953)
- 2 - ATKINSON W. et MASSON J.O -
Bicornate uterus ; atresia of the vulva with double vagina
(Surg. Clin. North America, 14, 571, 76, 1934)
- 2 - BAULIEU E.E. et KLOTZ H.P.
Pharmacologie des androgènes
(in : La Fonction Endocrine du Testicule, pp. 512.25, Masson, 1957)
- 4 - BENOIT J., GROS G., PARIS R., KEHL R.
Action de la progestérone et de la désoxycorticostérone sur la crête du chapon. Présentation d'animaux.
(C.R. Soc. Biol., 136, 677-80, 1942)
- 5 - BOISSONNAT P.
Le pseudo-hermaphrodisme féminin ; différences et analogies entre les différentes formes d'ambiguïté sexuelle. Quatre cas de pseudo-hermaphrodisme féminin.
(J. Urol., 62, 324.49, 1956)
- 6 - BOURQUIN J.B.
Les malformations du nouveau-né causées par les viroses de la grossesse et plus particulièrement de la rubéole.
(Le François, éditeur, Paris, 1948)

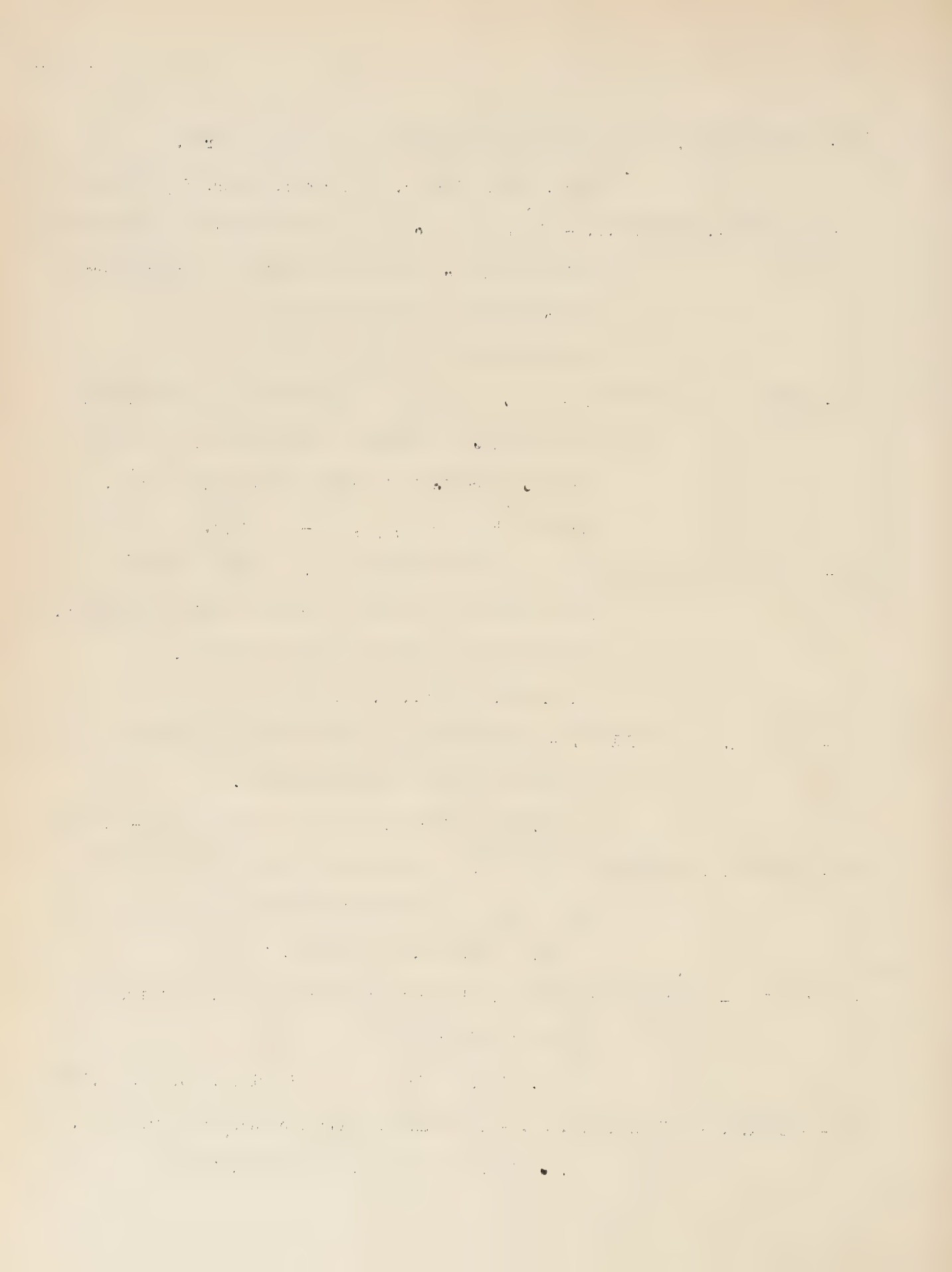


- 7 - BRENTNALL C.P. A case of arrhenoblastoma complicating pregnancy.
(J. Obst. and Gyn., Brit. Emp., 52, 235-40, 1945)
- 8 - BURNS J.A. et WITSCHI E. (Testostérone induced modifications of sex development
in female hamsters.
(Am. J. Anat., 79, 293-320, 1946)
- 9 - BURRILL M.W. et GREENE R.R.

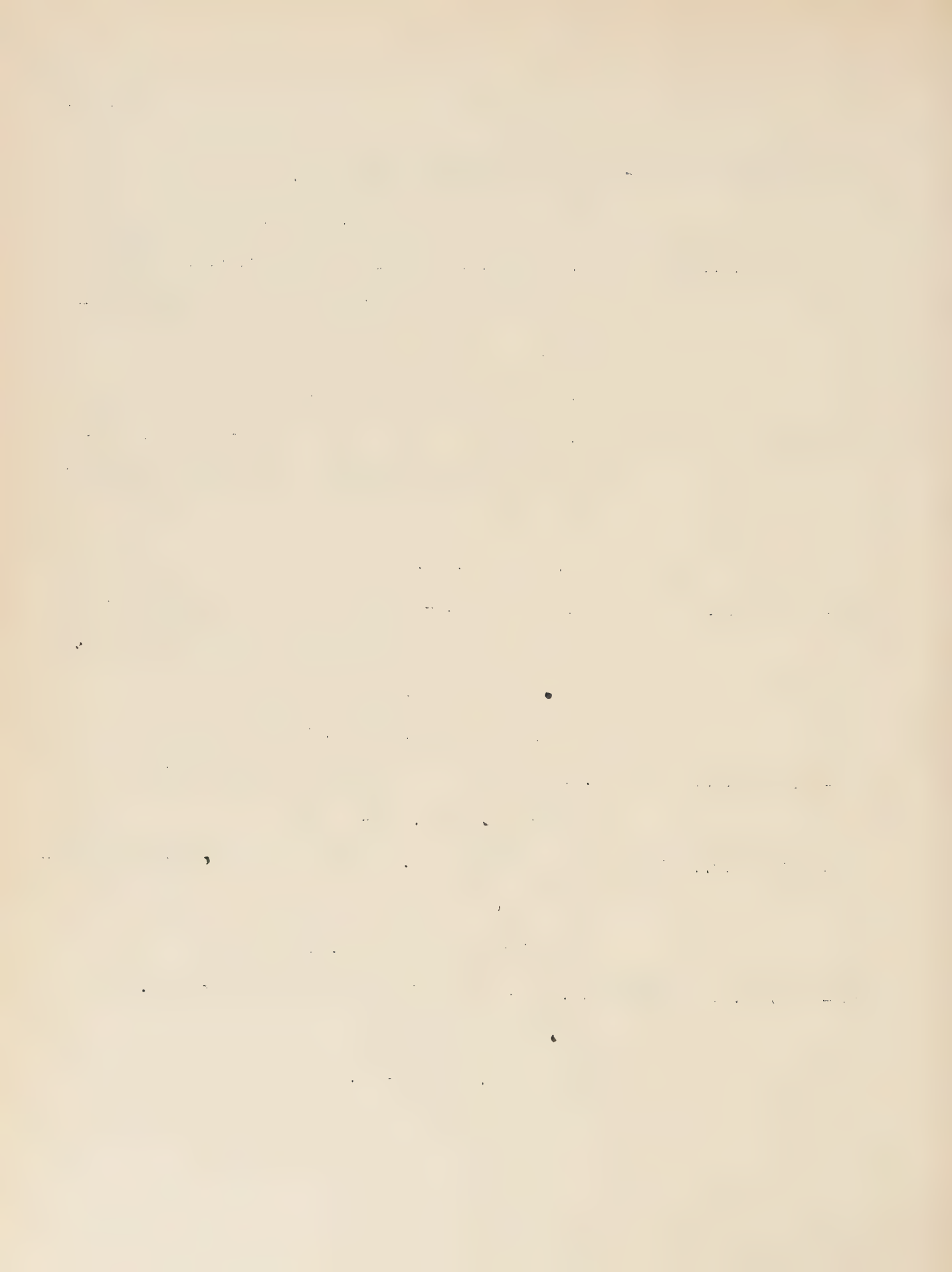
Experimental intersexuality : correlation between treatment
and degree of masculinisation of genetic female rats.
(Am. J. Physiol., 126, 452-53, 1939)
- 10 - CHANIS D. Some aspects of hermaphroditism : report of a case of
female pseudhermaphroditism.
(J. Urol., 47, 508-14, 1942)
- 11 - CLARKE J.J. A case of pseudo-hermaphroditism.
(Tr. Path. Soc. London, 44, 120-22, 1892-93)
- 12 - CLAUSEN H.J. Effects of Progesterone and desoxycorticostérone on
accessory sex organs of the castrate guinea pig.
(Endocrinology, 31, 187-91, 1942)
- 13 - COTTE G. Blastic operations for sex ambiguity.
(J. Mt Sinai Hosp., 14, 170-74, 1947)
- 14 - COURRIER R. et BENNETZ H. - Sur les actions respectives de la progestérone et
de la prénéninolone chez le mâle castré.
(Ann. Endocrinol., 2, 253-54, 1941)
- 15 - COURRIER R. L'action kératinisante de la desoxycorticostérone sur le
vagin, et les différentes propriétés des trois substances
hormonales progestatives
(C.R. Soc. Biol. 136, 196-98, 1942)

- 16 - COURRIER R., BENNETZ H. - Sur l'action androgénique de l'acétate de désoxycorticostérone.
(Ann. Endocrin., 3, 118-120, 1942)
- 17 - COURRIER R. et JOST A. - Intersexualité foetale provoquée par la Prégnéninolone au cours de la grossesse.
(C.R. Soc. Biol., 136, 395-96, 1942)
- 18 - COURRIER R. et BENNETZ H. - Action de la Progestérone purifiée sur la gestation
(C.R. Soc. Biol., 137, 710-712, 1943)
- 19 - COURRIER R. Endocrinologie de la gestation
(Masson, éditeur, Paris, 1945)
- 20 - COURRIER R., BACLESSE M., MAROIS M. - Rapports de la corticosurrénale et de la sexualité.
(J. Physiol., 45, 327-374, 1953)
- 21 - DACOSTA Eléments d'embryologie
(Masson, éditeur, Paris, 1948)
- 22 - DANON M. La valeur théorique et clinique du diagnostic du sexe chromosomique dans l'espèce humaine.
(Schw. Med. Wchnschr., 87, 294-301, 1957)
- 23 - DANTCHAKOFF V. Sur l'édification des glandes annexes du tractus génital dans les "free-martins" et sur les facteurs formatifs de l'histogenèse sexuelle mâle.
(C.R. Soc. Biol., 124, 407-411, 1937).
- 24 - DANTCHAKOFF V. Réalisation du sexe à volonté par inductions hormonales.
II. Inversions et déviations de l'histogenèse sexuelle chez l'embryon des mammifères génétiquement femelles.
(Bull.Biol.de France et de Belgique, 71, 268-321, 1937).

- 25 - DANTCHAKOFF V. Différenciation du sexe chez les vertébrés.
 (Arch. Anat. Microsc. et Morphol. Expér. 39, 367-394, 1950)
- 26 - DAVIS M.E., POTTER E.L. - The response of the human reproductive system to the
 administration of diethylstilboestrol and testosterone
 propionate during early pregnancy).
 (Endocrinology, 42, 370-78, 1948)
- 27 - DELVIVO R.E. et TUCI P. - Sesso cromosomico e disgenesia delle gonadi nell'
 interpretazione patogenica dell'intersessualita ; con
 alcune osservazioni di ermafroditismo falso e vero.
 (Archivio "De Vecchi, 26, 801-38, 1957).
- 28 - FELICISSIMO PAYLA XAVIER, J. et ABREU JUNQUEIRA, M. - Sobre un caso de
 Arrhenoblastoma do ovario e gravidez topica simultanea.
 Virilisação da gestante e de feto feminino.
 (Rev. Gyn. e Obst., 1, 79, 1938)
- 29 - GIROUD A. et MARTINET M. - Teratogénèse par hautes doses de vitamines A en
 fonction des stades du développement.
 (Arch. Anat. Microsc. et Morphol. Exp. 45, 77-98, 1956)
- 30 - GIROUD A. , MARTINET M. et ROUX C. - Urétéro-hydronéphrose expérimentale
 chez l'embryon par hypervitaminose A.
 (Arch. Franç. Ped., 15, 540-51, 1958)
- 31 - GODET R.- Recherches d'anatomie, d'embryologie normale et expérimentale sur
 l'appareil génital de la taupe.
 (Bull. Biol. de France et de Belgique, 83, 25, 106, 1949)
- 32 - GOLD A.P. et MICHAEL A.F. Jr. - TESTOTERONE induced pseudohermaphroditism.
 (J. of Ped. (St-Louis), 62, 279-83, 1958)

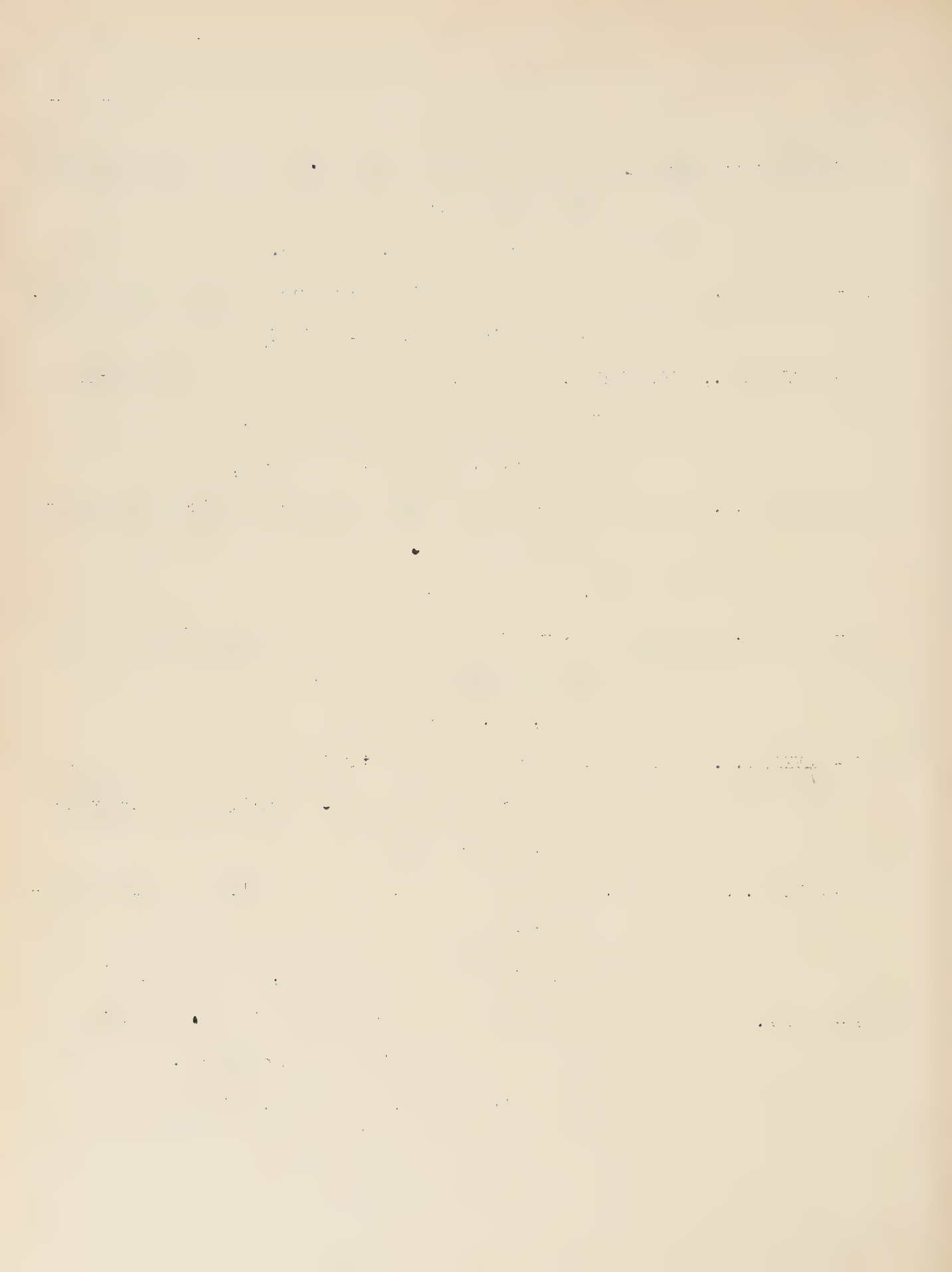


- 33 - GOLDSCHMIDT E.- Inheritance of intersexual syndromes.
(Harefuah - Tel.Aviv) 53, 425-26, 1957)
- 34 - GORDAN G.S., EISENBERG E., MOON H.D. et SAKAMOTO W. - Methylandrostenediol
a protein anabolic steroid with little androgenic activity.
(J. Clin. Endocrin., 11, 209, 1951)
- 35 - GREENE R.R., BURRILL M.W. et IVY A.C. - Experimental inter-sexuality : the
effect of antenatal androgens on sexual development of
female rats.
(Am. J. Anat., 65, 415-56, 1939)
- 36 - GREENE R.R., BURRILL M.W. et IVY A.C. - Experimental inter- sexuality : the
paradoxical effect of oestrogens on the sexual development of female rats.
(Anat. Records, 74, 429-38, 1939)
- 37 - GREENE R.R., BURRILL M.W. et IVY A.C. - Progesterone is androgenic
(Endocrinology, 24, 351-57, 1939)
- 38 - GREENE R.R., BURRILL M.W. et THOMSON D.M. - Further studies on the androgenicity of progesterone
(Endocrinology, 27, 469-72, 1940)
- 39 - GROSS R.E. et MEEKER I.A. Jr - Abnormalities of sexual development. Observations from 75 cases.
(Pediatrics, 16, 303-324, 1955)



- 40 - GRUMBACH M.M., VANWYK J.J., WILKINS L.C. - Chromosomal sex in gonadal dysgenesis (ovarian agenesis) : relationship to male pseudohermaphroditism and theories of human sex differentiation (J. of Clin. Endocr. & Metab., 15, 1161-93, 1955)
- 41 - GRUNWALDT E. Letters to the editor (Pediatrics, 21, 693, 1958)
- 42 - GRUNWALDT E. et BATES T. - Non adrenal pseudohermaphroditism after administration of testosterone to mother during pregnancy. Report of a case. (Pediatrics, 20, 503-05, 1957)
- 43 - GUINET P., NORMAND J. - La fonction endocrine du testicule. (pp. 276-295, Masson, éditeur, 1957)
- 44 - HAMILTON B. - J.B. - Masculinizing effect of male hormone substance upon female reproductive tract. (Anat. Rec. 67, suppl. p. 22, 1937)
- 45 - HAYLES A.B. et NOLAN R.B. - Female pseudohermaphroditism ; report of a case in an infant born of a mother receiving methyltestosterone during pregnancy (Proc. Staff. Meet. Mayo Clin., 32, 41-44, 1957)
- 46 - HAYNES E., THOMAS H.P. et WHEELER M.S. - Pseudohermaphroditism with Psychosis (Med. Rec., 154, 307-308, 1941)
- 47 - HEARD R.D.H., JELLINCK P.H., O'DONNELL V.J. - Biogenesis of the oestrogens : the conversion of testosterone 4 - C14 - to oestrone in the pregnant mare (Endocrinology, 50, 200-204, 1955)

- 48 - HILL R.T., GARNER W.U. - Maintenance of accessory organs by varian grafts in castrated male mice
(Anat. Rec., 26, suppl. 64, 1936).
- 49 - HINGLAIS H. et HINGLAIS M. - Le diagnostic chromosomique du sexe chez l'adulte.
(Presse médicale, 63, 337-38, 1955)
- 50 - HOFFMANN F., OVERZIEHER C. et UHDE G. - Zur Frage des hormonsalen Erzeugung fötaler Zwitterbildung beim Menschen.
(Geburtsch. u. Frauenhkl. 15, 1061-70, 1955)
- 51 - HOWARD F.S. et HINMAN F. Jr - Female pseudohermaphroditism with supplementary phallic uretra : report of the cases
(J. Urol., 65, 439-52, 1951)
- 52 - JACOBS P.A. et STRONG J.A. - A case of human intersexuality having a possible XXY sex determining mechanism.
(Nature, 183, 302-303, 1959)
- 53 - JAVERT C.T. et FINN W.F. - Arrhenoblastoma : the incidence of malignancy and the relation to pregnancy, to sterility and to treatment
(Cancer, 4, 60-77, 1951)
- 54 - JONES H.W. et SCOTT W.W. - Hermaphroditism, genital anomalies and related endocrine disorders.
(The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1958)
- 55 - JOST A. Intersexualité expérimentale chez l'embryon de lapin ; étude du vagin et de l'utricule prostatique.
(Annales d'Endocrinol., 3, 121-124, 1942)



- 56 - JOST A. Masculinisation des organes génitaux externes de la lapine
sous l'action de divers androgènes (Propionate de testos-
térone, 17 méthyltestostérone, prégéninolone).
(Bull. Soc. Zool. de France, 69, 159, 163, 1944)
- 57 - JOST A. Recherches sur la différenciation sexuelle de l'embryon de
lapin
(Arch. Anato. Microsc. et Morphol. Exp., 36, 1947)
- I. Introduction of embryologie génitale normale, 151-200
II. Action des androgènes de synthèse sur l'histogénèse
génitale, 242-270
III. Rôle des gonades foetales dans la différenciation
sexuelle somatique. 271-315
- 58 - JOST A. et BERGERARD Y. - Cultures in vitro de l'ébauche de tractus génital
du faetus de rat.
(C.R. Soc. Biol., 143, 608-609, 1949)
- 59 - JOST A. Recherches sur le contrôle hormonal de l'organogénèse
sexuelle du lapin et remarques sur certaines malformations
de l'appareil génital humain.
(Gyn. et Obst., 49, 44-60, 1950)
- 60 - JOST A. Sur le contrôle hormonal de la différenciation sexuelle
du lapin
(Arch. Anato. Micro et Morphol. exp. 39, 577-607, 1950)
- 61 - JOST A. et BOZIC B. - Données sur la différenciation des conduits génitaux
du foetus de rat étudiée in vitro.
(C.R. Soc. Biol. 145, 647-50, 1951).

4. The fourth part of the document discusses the implications of the findings. It suggests that the results have significant implications for the field of study and may lead to further research in this area.

5. The fifth part of the document concludes the study. It summarizes the main findings and provides a final statement on the importance of the research.



- 70 - MAROIS A. Androstenediol, ovaire et croissance foetale.
(C.R. Soc. Biol., 151, 646-48, 1957)
- 71 - MOORE C.R. Studies on sex hormones and sexual differentiation in
mammals.
(Arch. Anat. Microsc. et Morphol. Exp., 39, 484-98, 1950)
- 72 - SELLMAUS G. Artificially induced female pseudhermaphroditismus.
(New Engl. J. Med., 258, 935-38, 1958)
- 73 - WILSON L. et JACOBSON L. - Female non adrenal pseudo hermaphroditism.
(Acta. Paed., 47, 503-610, 1958)
- 74 - OVERZIEHER C. Zur Deutung des Erscheinungsbildes bei Störungen der
Gonadanlage.
(Schweiz. Med. Wschr., 87, 285-94, 1957)
- 75 - KAPLAN S. et KLEIN R. - Non adrenal pseudohermaphroditism. Report of two
patients simulating mixed adrenal disease.
(J. Pediat. 45, 662-67, 1954)
- 76 - PAQUIN A.J. Jr, BAKER D.E., FINBY N. et EVANS J.A. - The urogenital sinus :
its demonstration and significance.
(J. Urol. (Baltimore), 78, 796-807, 1957)
- 77 - PERLOFF W.H., CONGER K.B. et LEVI L.M. - Female pseudhermaphroditism.
Description of two unusual cases
(J. Clin. Endocrinol., 13, 783-90, 1953)
- 78 - POMEY K. Différenciation du sexe et intersexualité chez les ver-
tébrés.
(Rougé, Lausanne, 1949)

- 79 - PONSE K. La fonction androgène de l'ovaire chez l'animal. (IIIème réunion des Endocrinologistes de langue française, 89, 138, Masson, éditeur) (1955)
- 80 - RAYNAUD A. Etude histologique du tractus génital des souris femelles transformées expérimentalement en free-martins.
(C.R. Acad. Sciences, 205, 1453-56, 1937)
- 81 - RAYNAUD A. Intersexualité provoquée chez la souris femelle par injection d'hormone mâle à la mère en gestation.
(C.R. Soc. Biol., 126, 866-68, 1937)
- 82 - RAYNAUD A. Formation d'une urètre mâle, d'un pénis, et absence de vagin chez les souris femelles intersexuées.
(C.R. Soc. Biol., 127, 503-506, 1938)
- 83 - RAYNAUD A. Intersexualité chez la souris par action hormonale.
(Bull. Biol. France et Belgique, 72, 297-354, 1938)
- 84 - RAYNAUD A. Masculinisation des embryons femelles de souris par injection de déhydroandrostérone à la mère en gestation.
(C.R. Soc. Biol., 129, 289-91, 1938)
- 85 - RAYNAUD A. Quelques effets sur le sinus uro-génital des embryons de mulot (*Apodemus sylvaticus*) de l'injection d'hormone androgène et d'hormone oestrogène à la mère gravide au cours des derniers jours de la gestation.
(Ann. Endocrinol., 8, 96-107, 1947)

- 86 - RAYNAUD A. Présence de bourgeons prostatiques chez le foetus femelle de mulot (*Apodemus sylvaticus*) provenant de mères qui ont été ovariectomisées au cours de la gestation et qui ont reçu des injections de testostérone.
(C.R. Acad. Sciences, 224, 1187-89, 1947)
- 87 - RAYNAUD A. Recherches expérimentales sur le développement de l'appareil génital et le fonctionnement des glandes endocrines du faetus de souris et de mulot.
(Arch. Anat. Microsc. et Morphol. Exp. 39, 518-67, 1950)
- 88 - REILLY W.A., HINMAN F. Jr, PICKERING D.E., CRANE J.T. - Phallic uretra in female pseudohermaphroditism.
(A.M.A.J. Dis. of Children ; 95, 9-17, 1958)
- 89 - ROGET J., DOUILLET M., BEAUDOING A. et REVOL M. - Pseudohermaphroditisme féminin sans hyperplasie surrénale.
(Pédiatrie, XII, 859,64, 1957)
- 90 - ROSA P. Endocrinologie sexuelle du foetus féminin.
(Masson, Paris, 1955)
- 91 - ROSA P. et FANARD A. - La perméabilité placentaire.
(in : Le Placenta, J. SNOECK, Masson, éditeur, Paris, 1958)
- 92 - RUSSELL L.B. - X-rays induced developmental abnormalities in the mouse and their use in the analysis of embryological patterns.
(J. Exp. Zool., 114, 545-502, 1950)
- 93 - SCHWARTZ J. et PINEL E. - Hormones cortico-surrénaliennes et grossesses.
(III^{ème} réunion des Endocrinologistes de langue française ; Masson, éditeur, 1955)

- 93 bis - SLAUNWHITE W.R. et SAMUELS R.T. - Progesterone as a precursor of testicular androgens.
(J. Biol. Chem. 220, 341-52, 1956)
- 94 - a - TURPIN R. Résultats d'une enquête sur l'influence des facteurs progénésiques sur les malformations humaines.
(Sem. Hop. Paris, 29, n° 76, 1953).
- b - R. TURPIN Communication personnelle, juillet 1958
- c - J. LEJEUNE, M. GAUTIER et TURPIN R. - Les chromosomes humains en culture de tissus.
(C.R. Acad. Sciences, 248, 602-603, 1959)
- d - J. LEJEUNE, R. TURPIN et M. GAUTIER
- 1) Les chromosomes somatiques des enfants mongoliens.
(C.R. Acad. Sciences, 248, 1721-1722, 1959)
 - 2) Le mongolisme, maladie chromosomique (trisomie)
(Bull. Acad. Nat. de Médecine, 143, 256-65, 1959)
et (Annales de Génétique, n° 2 (sous presse) 1959)
- 95 - VANDEKERCKHOVE D - A propos de l'administration de méthylandrostenediol pendant la grossesse.
(Ann. Endocrinol., 15, 513-16, 1954)
- 96 - WELLS L.J. Effects of androgen upon the reproductive organs of normal and castrated fetuses with note on adrenalectomy.
(Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 63, 417-19, 1946)

- 97 - WELLS L.J. Hormones and sexual differentiation in placental mammals
(Arch. Anat. Microsc. et Morphol. Exp., 39, 499-514, 1950)
- 98 - WILKINS L., BRUMBACH M.M., VANWYK J.J., SHEPHARD T.H. et PAPADATOS C.
Hermaphroditism : classification, diagnosis, selection of
sex and treatment.
(Pediatrics, 16, 287, 1955)
- 99 - WILKINS L. Diagnosis and treatment of endocrine disorders in child-
hood and adolescence.
(Charles C. Thomas Publisher, Springfield, 1957)
- 100 - WILKINS L., JONES H.W., HOLMAN G.H. et STEMPEEL R.S. - Masculinisation of the
female fetus associated with administration of oral or
intramuscular progestins during gestation : non adrenal
female pseudohermaphroditism.
(J. Clin. Endocri. and Metab., 18, 559-85, 1958)
- 101 - WILSON J.G. et WARKANY J. - Malformations in the genito-urinary tract induced
by maternal vitamin A deficiency in the rat. (Am. J. Anat.
83, 357-408, 1948)
- 102 - WITSCHI E. Embryogenesis of the adrenal and the reproductive glands.
(Rec. Progr. in Horm. Res., 6, 1-21, 1951)
- 103 - WITSCHI E. Experimental adrenal syndrom in frog.
(J. Clin. Endocrinal. 13, 216-329, 1953)
- 104 - ZANDER J. et MULLER H.A. - Uber die methylandrostenediolbehandlung während
einer Schwangerschaft.
(Geb. u. Frauenhkl., 13, 216-22, 1953)



- 105 - ZUCKERMAN S. P_erspective in the study of sexual differentiation.
 (Arch. Anat. Microsc. et M_orphol. Exp., 39, 608-17, 1950)
- 106 - ZUCMAN-SEBAOUN M. L_es états intersexués d'origine gonadique. A propos de
 9 observations.
 (Thèse Médecine, Paris, 1958, dactyl.)
- 107 - LICHTWITZ A. et PARLIER R. - E_xamen clinique et traitement d'un endocrinien.
 Tome 1.
 (L'E_xpansion scientifique, éditeur, 1954).

